

**Screening zur Erfassung von Vulnerabilitätsfaktoren für psychotische
Störungen und allgemeine Psychopathologie bei Schweizer
Stellungspflichtigen**

Abhandlung (kumulative Dissertation)
zur Erlangung der Doktorwürde
der Philosophischen Fakultät
der
Universität Zürich

vorgelegt von
Mario Müller
aus Berlin,
Deutschland

Angenommen im Herbstsemester 2012
auf Antrag der Promotionskommission:
Prof. Dr. med. Dr. phil. Andreas Maercker (hauptverantwortliche Betreuungsperson)
Herrn Prof. Dr. rer. nat. Rolf-Dieter Stieglitz

Zürich, 2012

Meiner Tochter Lisa Marie

Erklärung über die Selbständigkeit

Die zur Promotion eingereichten wissenschaftlichen Publikationen wurden in Zusammenarbeit mit den jeweils aufgeführten Koautoren angefertigt. Es handelt sich dabei um drei Originalarbeiten, wovon die zwei zuerst aufgeführten Artikel zum jetzigen Zeitpunkt bereits in wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert wurden, während der letztgenannte Artikel eingereicht ist und sich derzeit im Review-Prozess befindet. Die Arbeiten wurden weder von den beteiligten Autoren noch von anderen Personen an anderer Stelle veröffentlicht. Es wurden nur die angegebenen Hilfsmittel verwendet.

Folgende Publikationen sind im Rahmen der vorliegenden kumulativen Dissertation bei Zeitschriften zur Veröffentlichung eingereicht. Kopien der Zeitschriftenbeiträge sind im Anhang A - 1 bis A -3 angefügt:

Artikel 1: Prediction of caseness for mental pathology in Swiss conscripts: the Self-Screen-Prodrome.

Military Medicine, 2009; 174 (12): 1270-1275

Müller M., Riecher A., Kammermann J., Stieglitz R.-D., Stettbacher A., & Vetter S.

Artikel 2: The Self-Screen-Prodrome as a short screening tool for pre-psychotic states.

Schizophrenia Research, 2010; 123 (2): 217-224

Müller M., Vetter S., Stieglitz R.-D., Buchli-Kammermann J., Stettbacher A., & Riecher-Rössler A.

Artikel 3: Precursors of cognitive impairments in psychotic disorders: a population-based study.

Psychological Medicine, im Review

Müller M., Vetter S., Weiser M., Frey F., Ajdacic-Gross V., Stieglitz R.-D., & Rössler W.

Zürich, den 23. August 2012

Mario Müller

VORWORT

Die Studien, welche dieser Dissertationsschrift zugrunde liegen, wurden begleitend zu meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am „Fachzentrum für Katastrophen- und Wehrpsychiatrie“ der Universität Zürich durchgeführt. Durch diese Mitarbeit konnte ich viele wertvolle Erfahrungen sammeln und eine gute Grundlage für meine weiteren Forschungstätigkeiten schaffen. Besonders unser „Baby“, das Rekrutierungsprojekt des Schweizer Militärs, ermöglichte mir dabei einen tiefen Einblick in ein sehr praxisnahes Forschungsfeld.

Alle drei Studien basieren auf Daten eines vom Fachzentrum speziell fürs Schweizer Militär entwickelten Screeninginstruments. Studien 1 und 3 liegen hierbei vollständige Kohorten von männlichen Schweizern zugrunde, welche sich diesem Verfahren seit 2003 im Rahmen ihrer Stellungspflicht unterziehen müssen. Studie 2 greift auf Daten aus der Pilotphase (2002) des neuen Instruments zurück. Studie 3 war weiterhin Teil einer Evaluationsreihe des Bundes, welche im Rahmen der Weiterentwicklung der Screening-Testbatterie seit 2009 durchgeführt wurde.

Die ersten beiden Studien wurden in Kooperation mit dem Forschungsteam der „Basler Studie zur Früherkennung von Psychosen“ um Frau Prof. Riecher-Rössler der Universität Basel durchgeführt. Das von dieser Arbeitsgruppe entwickelte Screeninginstrument, der „Selbstscreen-Prodrom“-Fragebogen wurde uns freundlicherweise für den Einsatz im Rahmen des militärischen Screenings zur Verfügung gestellt und ist zentraler Teil der vorliegenden Dissertationsschrift. Hierfür möchte ich den Basler Kollegen danken.

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Dr. Stefan Vetter, dem ärztlichen Leiter des Fachzentrums, für die Förderung des Dissertationsvorhabens sowie für seine Unterstützung bei zahlreichen weiteren wissenschaftlichen Projekten.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. Andreas Maercker und Herrn Prof. Dr. Rolf-Dieter Stieglitz für die Betreuung und Begutachtung dieser Arbeit, insbesondere für ihre kritische Durchsicht des Manuskripts und die wertvollen inhaltlichen Anregungen und Ermutigungen.

Gedankt sei auch den Koautoren der zugrundeliegenden Studien: Prof. Dr. Anita Riecher-Rössler, Prof. Dr. Rolf-Dieter Stieglitz, Dr. Stefan Vetter, Dr. Jaqueline Buchli-

Kammermann, Prof. Dr. Wulf Rössler, PD Dr. Vladeta Ajdacic-Gross, Prof. Dr. Mark Weiser, Dr. Andreas Stettbacher und Dr. Franz Frey.

Herrn PD Dr. Vladeta Ajdacic-Gross danke ich sehr für die Erweiterung meines methodischen Wissens durch die fortwährende Suche nach der „Knacknuss“ bei der Lösung eines Problems.

Niels Haase, Stephanie Rodgers, Axel Schulz, Daniel Knöpfli und Herrn PD Dr. Nicolas Rüsch danke ich für die Durchsicht und Korrektur meiner Arbeit sowie allen, die mich darüber hinaus bei diesem Projekt in irgendeiner Form unterstützt haben.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden für die Gespräche und liebevolle Unterstützung.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Schizophrenien und andere psychotische Störungen stehen an der Spitze der psychiatrischen Erkrankungen mit den höchsten Gesundheitskosten und stellen somit eine hohe gesellschaftliche Belastung dar. Eine früh einsetzende Behandlung kann jedoch dazu beitragen, den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen und diese Kosten zu reduzieren, vorausgesetzt, die Störung wird rechtzeitig erkannt. Dies gestaltet sich angesichts der niedrigen Prävalenz von Psychosen relativ schwierig, gerade in grossen, primär gesunden Allgemeinbevölkerungsstichproben. Es hat sich gezeigt, dass einer ersten psychotischen Episode eine Phase mit bestimmten, meist aber noch unspezifischen Auffälligkeiten, sogenannten Prodromalsymptomen, vorausgeht, welche jedoch ein erhöhtes Psychoserisiko implizieren und eine weitere Abklärung erfordern. Derzeit existieren erst wenige zuverlässige Instrumente für die Abschätzung eines solchen Risikos. Darüber hinaus gibt es eine Reihe von spezifischen vorbestehenden Risikofaktoren, welche die Entwicklung einer Psychose begünstigen, z.B. genetische Faktoren und Intelligenzminderung. Bei Letzterem ist es allerdings unerlässlich, den Einfluss neurodegenerativer Krankheitsprozesse zu berücksichtigen und dies klar von vorbestehenden kognitiven Defiziten zu differenzieren.

Ziele und Fragestellungen: Hinsichtlich einer frühen und korrekten Identifizierung von Personen mit psychotischen Störungen lassen sich die Ziele der vorliegenden Dissertationsarbeit in zwei Bereiche einteilen. Einerseits wurde ein neu entwickeltes Screeninginstrument für die Erfassung eines Psychoserisikos auf seine Validität hin untersucht. Hierbei wurde überprüft, ob es möglich ist, anhand eines kurzen Fragebogens Personen mit erhöhter Prodromalsymptomatik aus einer grossen Stichprobe herauszufiltern. Ein Screening ist als ein erster Schritt in einem zweistufigen Diagnoseprozess zu verstehen, bei dem in einem zweiten Schritt eine tiefergehende Abklärung des Risikos folgt. Ferner wurde untersucht, ob kognitive Defizite das Risiko einer psychotischen Störung erhöhen. Um den alleinigen Einfluss neurodegenerativer Krankheitsprozesse auszuschliessen, wurden, neben aktuellen IQ-Werten, Marker für frühere kognitive Auffälligkeiten in die Analysen miteinbezogen. Es wird erwartet, dass Personen mit psychotischen Störungen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit IQ-Defizite aufweisen als Personen mit anderen psychiatrischen Störungen und gesunde Kontrollpersonen. Darüber hinaus wird erwartet, dass frühere

kognitive Auffälligkeiten einen unabhängigen signifikanten Einfluss auf das Risiko einer späteren Psychose haben.

Methode: Alle drei Studien basieren auf Stichproben männlicher Schweizer Rekruten zwischen 2002 und 2006, die während ihrer Aushebungsuntersuchung eine medizinisch-psychologische Testbatterie durchliefen, welche Fragebögen zu psychosozialen und behavioralen Risikofaktoren, einige Symptomchecklisten sowie kognitive Testungen (z.B. IQ-Testung) enthielt. Für Studie 3 wurden zusätzlich spezifische medizinische Ausmusterungsgründe rückgemeldet, wovon diejenigen mit einer ICD-10-basierten psychiatrischen Diagnose in die Analysen eingingen.

Ergebnisse: Die Ergebnisse von Studie 1 „*Prediction of caseness for mental pathology in Swiss conscripts: the Self-Screen-Prodrome*“ und darauf aufbauend von Studie 2 „*The Self-Screen-Prodrome as a short screening tool for pre-psychotic states*“ ergaben, dass das neu entwickelte Instrument in einer Allgemeinbevölkerungsstichprobe von männlichen Personen im Risikoalter für eine psychotische Ersterkrankung gute psychometrische Eigenschaften aufweist und somit Hinweise auf eine gute prädiktive Validität gibt. Die Ergebnisse von Studie 3 „*Precursors of cognitive impairments in psychotic disorders: a population-based study*“ zeigten, dass Marker für kognitive Defizite im früheren Entwicklungsverlauf ein erhöhtes Risiko für eine spätere psychiatrische Diagnose, insbesondere einer psychotischen Störung, indizieren. Des Weiteren waren aktuelle IQ-Defizite hoch mit Diagnosen psychotischer Störungen assoziiert, wobei dies hauptsächlich auf Defizite der fluiden Intelligenzfunktionen (Performance IQ) zurückzuführen ist.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse von Studien 1 und 2 legen nahe, dass der „Selbstscreen-Prodrom“-Fragebogen (SPro) in grossen Stichproben eingesetzt werden und somit wichtige Informationen zur Entscheidung für nachfolgende diagnostische Schritte liefern kann. Obwohl die Frage nach der prädiktiven Validität des SPro noch nicht restlos geklärt ist, kann zusammenfassend festgehalten werden, dass damit ein reliables, valides und zeitökonomisches Instrument vorliegt, welches den diagnostischen Prozess bei der Früherkennung psychotischer Störungen unterstützen kann.

Studie 3 liefert Hinweise dafür, dass eine manifeste Psychose nicht nur mit niedrigen IQ-Werten in Zusammenhang steht, sondern dass diese kognitiven Auffälligkeiten möglicherweise bereits vor Ausbruch der Erkrankung existieren und somit einen Risikofaktor darstellen. Die Ergebnisse schliessen dabei aus, dass aktuelle IQ-Defizite ausschliesslich auf eine frühkindliche Schädigung zurückzuführen sind, was auf mögliche neurodegenerative Krankheitsprozesse schliessen lässt. Da diese Prozesse fortschreitend sind, können grosse IQ-

Defizite somit Hinweise auf eine bereits länger bestehende, jedoch unerkannte psychotische Störung liefern.

Generell ist derzeit noch unklar, inwieweit sich durch ein solches Verfahren potentielle Ausfälle während des Militärdienstes erkennen lassen und ob Personen, welche für weitere klinische Abklärungen identifiziert wurden, auch tatsächlich Hilfe in Anspruch nehmen. Die Kosten für Früherkennungsmassnahmen sind nur dann vertretbar, wenn sie dazu verhelfen, rechtzeitige Behandlungen einzuleiten. Zusammenfassend leistet diese Arbeit einen wichtigen Beitrag zur Früherkennung von psychotischen Störungen in der Allgemeinbevölkerung.

Schlüsselwörter: Psychose, Früherkennung, Screening, Validierung, kognitive Defizite und Marker, männliche Allgemeinbevölkerung, Militär

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|------------|
| VORWORT | III |
| ZUSAMMENFASSUNG | V |
| INHALTSVERZEICHNIS | 1 |
| 1. ALLGEMEINE EINLEITUNG | 2 |
| 2. THEORETISCHER HINTERGRUND | 5 |
| 2.1 Allgemeiner Überblick | 5 |
| 2.2 Früherkennung von Psychosen | 5 |
| 2.3 Screening als initialer Schritt bei der Früherkennung | 6 |
| 2.4 Kriterien einer Prodromal-Phase | 7 |
| 2.5 Selbstbeurteilung von Prodromal-Symptomen | 7 |
| 2.6 Kognitive Faktoren | 8 |
| 3. ZIELE UND FRAGESTELLUNGEN | 10 |
| 3.1 Studie 1: Prediction of caseness for mental pathology in Swiss conscripts: the Self-Screen-Prodrome..... | 10 |
| 3.2 Studie 2: The Self-Screen-Prodrome as a short screening tool for pre-psychotic states | 10 |
| 3.3 Studie 3: Precursors of cognitive impairments in psychotic disorders: a population-based study..... | 11 |
| 4. METHODEN..... | 12 |
| 4.1 Setting: Die Rekrutierung XXI | 12 |
| 4.2 Stichproben | 13 |
| 4.3 Untersuchungsinstrumente | 13 |
| 4.3.1 Selbstscreen-Prodrom..... | 13 |
| 4.3.2 Eppendorfer Schizophrenie-Inventar | 14 |
| 4.3.3 SCL-90-R | 14 |
| 4.3.4 Intelligenztest „Test 95“ | 15 |
| 4.4 Allgemeine Angaben zur Methodik und Statistik | 15 |
| 4.4.1 Kriteriums-Definition..... | 16 |
| 4.4.2 Statistische Datenanalyse | 16 |
| 5. ZUSAMMENFASSENDE DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE | 18 |
| 5.1 Ergebnisse der Studie 1..... | 18 |
| 5.2 Ergebnisse der Studie 2..... | 18 |
| 5.3 Ergebnisse der Studie 3..... | 19 |
| 6. DISKUSSION | 20 |
| 6.1 Diskussion der Studien 1 und 2 | 20 |
| 6.2 Diskussion der Studie 3..... | 21 |
| 6.3 Stärken und Schwächen der Studien..... | 23 |
| 6.4 Ergänzende Implikation für die Früherkennung..... | 25 |
| 7. ALLGEMEINE SCHLUSSFOLGERUNGEN | 27 |
| 8. LITERATURVERZEICHNIS..... | 29 |
| 9. ANHANGSVERZEICHNIS | 33 |

1. ALLGEMEINE EINLEITUNG

In der medizinischen Forschung ist es seit langem ein wichtiges Ziel, schwere chronische Erkrankungen wie z.B. Neubildungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes mellitus rechtzeitig und gezielt zu behandeln, um das Ausmass der damit verbundenen Beeinträchtigungen und die hohen gesellschaftlichen Kosten zu minimieren (Maaz, Winter, & Kuhlmei, 2007). Dies gilt ebenso für eine Reihe psychiatrischer Störungen, insbesondere schizophrene Psychosen und andere psychotische Störungen, welche mit besonders hohen Krankheits- und Versorgungskosten einhergehen (Konnopka, Klingberg, Wittorf, & König, 2009).

Eine frühzeitige Diagnostik und damit verbundene rechtzeitige Behandlung bzw. Sekundärprävention gestaltet sich jedoch im Rahmen der ohnehin schon problematischen Differentialdiagnostik bei psychischen Störungen als sehr schwierig. Die präpsychotische „Prodromalphase“ ist durch unspezifische Symptome gekennzeichnet, daher oft uncharakteristisch und gilt als schwer erkennbar (Mossaheb & Amminger, 2011). Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Früherkennung von Psychosen legen jedoch nahe, dass eine rechtzeitige Identifizierung potentieller Prodromalfälle zum Zwecke einer effizienten Frühintervention als realistisches Ziel angesehen werden kann. Unter dieser Prämisse schließt sich dann einerseits die Frage nach der kausalen Bedeutung einer prodromalen Phase, neben weiteren potentiellen Risikofaktoren, für die Entwicklung einer Psychose an. Andererseits ist zu klären, durch welchen Zugang sich Risikofälle identifizieren lassen, wenn diese nicht selbstständig hilfesuchend sind.

Aus methodologischer Perspektive stellt sich die Frage nach einem validen Verfahren zur Identifizierung von Hochrisikopersonen und insbesondere nach der Integration eines solchen Verfahrens in die Praxis, als eine grosse Herausforderung dar. Innerhalb des diagnostischen Prozesses sind bisher vorwiegend klinische Interviews akzeptiert, welche aber sehr zeit- und damit auch sehr kostenintensiv sind. Aus diesem Grund gestaltet sich ihr Einsatz in grossen, primär gesunden Allgemeinbevölkerungs-Stichproben, in denen die Mehrheit aller Personen keine psychischen Auffälligkeiten aufweist, recht schwierig, wenn nicht gar unmöglich. Um die Zahl der notwendigen Interviews und somit die Kosten zu reduzieren, müssen Personen mit erhöhtem Risiko daher vorausgewählt werden, um diese dann gezielt weiterführenden Abklärungen zuführen zu können.

Als eine ökonomische Methode hat sich dabei der Einsatz von kurzen Screeningfragebögen erwiesen, da diese auch in grossen Stichproben leicht anwendbar sind (Demarchi, Bohanna, Baune, & Clough, 2012). Aufgrund seines Einsatzbereiches ist eine möglichst hohe Validität eines derartigen Screening-Instruments jedoch von besonderer Wichtigkeit. Denn einerseits sollten fälschliche Diagnosen eines Risikostatus möglichst vermieden werden, da diese mit unangenehmen Folgen für die betroffenen Personen verbunden sein können (z.B. Nebenwirkungen und Spätfolgen von nicht-indizierten Medikamenten und die Gefahr von unnötiger Stigmatisierung). Andererseits sollen möglichst wenige Risikopersonen übersehen werden, um die negativen Konsequenzen eines verzögerten Behandlungsbeginns zu vermeiden.

Die medizinische Basisuntersuchung während des dreitägigen Rekrutierungsverfahrens des Schweizer Militärs bietet optimale Bedingungen für den Einsatz eines solchen Screenings. Von Vorteil ist dabei nicht nur ein direkter Zugang zu einer sehr grossen Bevölkerungsgruppe, es ist darüber hinaus auch möglich, die Abklärung potentieller Prodromalfälle im spezifischen Risikoalter für die Entwicklung einer Psychose durchzuführen. In den hier dargestellten Studien wurde daher untersucht, ob es möglich ist, Personen mit erhöhter Vulnerabilität für psychische Probleme, welche einen Hinweis auf eine mögliche Prodromalsymptomatik geben, anhand eines Fragebogen-Screenings zu identifizieren. Darüber hinaus wurde der Einfluss kognitiver Faktoren auf die Entstehung von psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere von psychotischen Störungen untersucht. Die Entdeckung eines erhöhten Risikos aufgrund kognitiver Entwicklungsdefizite stand dabei ebenso im Vordergrund wie die Abschätzung einer fortgeschrittenen Intelligenzminderung im Rahmen neurodegenerativer Prozesse einer psychotischen Erkrankung.

Zunächst wird im folgenden Abschnitt (Kapitel 2) der theoretische Hintergrund zur Früherkennung von Psychosen beschrieben. Dabei wird besonders auf die Vorteile des Einsatzes von Screenings als initialem Schritt im diagnostischen Prozess hingewiesen. Weiterhin wird auf den Nutzen von Screenings in Massenuntersuchungen eingegangen. Darauf Bezug nehmend werden in Kapitel 3 die Ziele und Fragestellungen der drei Studien, die dieser Arbeit zugrunde liegen, dargestellt. Die Beschreibung der verwendeten Methoden, Stichproben und Instrumente erfolgt in Kapitel 4. Das Kapitel 5 fasst die Ergebnisse der einzelnen Studien zusammen, welche dann in der allgemeinen Diskussion (Kapitel 6) in einen grösseren Rahmen integriert und diskutiert werden. Letztlich werden die gewonnenen Erkenntnisse und Schlussfolgerungen in Kapitel 7 dargestellt.

Abschliessend soll angemerkt werden, dass die drei Studien inhaltlich aufeinander aufbauen, die Erhebungszeiträume jedoch zeitlich nicht chronologisch abfolgend sind (d.h. Studie 1: 2003; Studie 2: 2002; Studie 3: 2005/2006).

2. THEORETISCHER HINTERGRUND

2.1 Allgemeiner Überblick

Schizophrenien und verwandte psychotische Störungen zählen aufgrund ihres meist chronischen Verlaufs zu den schwerwiegendsten psychiatrischen Störungen, und gehen mit hohen Kosten für die Gesellschaft einher (Rossler, Salize, van Os, & Riecher-Rossler, 2005; Salize, 2001). Der Grund hierfür ist in erster Linie, dass Schizophreniepatienten, selbst bei relativ günstigem Krankheitsverlauf, häufig erwerbsunfähig oder erwerbslos sind. Schätzungen zu Krankheitskosten in Deutschland zwischen 1980 und 2002 ergaben beispielsweise durchschnittliche jährliche Versorgungskosten von 14.000 bis 18.000 Euro pro Patient, wovon bis zu 90% auf stationäre psychiatrische Krankenhausbehandlungen fallen (für einen Überblick siehe Konnopka, et al., 2009). Eine Krankheitskostenrechnung des statistischen Bundesamtes (Bundesamt, 2009) ergab Versorgungskosten für Schizophrenie von 2 Mrd. Euro für das Jahr 2006, was nahe an die Kosten für die Versorgung von Personen mit Substanzabusus reicht (2,7 Mrd. Euro), jedoch angesichts der deutlich niedrigeren Prävalenzraten von psychotischen Störungen (~1.2% vs. 3.4% - Europäische Zahlen 2010; Wittchen, et al., 2011) bedeutend höhere relative Krankheitskosten impliziert.

2.2 Früherkennung von Psychosen

Eine Vielzahl von Studien hat gezeigt, dass eine frühzeitige Intervention bei psychotischen Erkrankungen, besonders zu Beginn der ersten Krankheitsepisode, im Vergleich zu einer Standardbehandlung mit einem günstigeren Krankheitsverlauf, z.B. einer kürzeren Hospitalisierungsdauer und Positivsymptom-Remission zusammenhängt und somit einen signifikanten Beitrag zur Senkung der Krankheitskosten leisten kann (Addington & Heinssen, 2012; Mihalopoulos, Harris, Henry, Harrigan, & McGorry, 2009). Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass mit zunehmender Dauer einer unbehandelten Psychose, damit ist der Zeitraum zwischen den ersten Positivsymptomen und dem effektiven Behandlungsbeginn gemeint, eine deutlich schlechtere Prognose für den Krankheitsverlauf, das Therapieansprechen und das Rückfallrisiko assoziiert ist (für einen Überblick siehe Marshall, et al., 2005; Perkins, Gu, Boteva, & Lieberman, 2005).

Aus heutiger psychiatrischer Sicht erscheint es wünschenswert, dass psychotische Störungen möglichst früh erkannt werden, um den betroffenen Personen rechtzeitig eine spezifische Intervention anbieten zu können. Es ist davon auszugehen, dass Symptome vor Ausbruch einer manifesten Psychose bzw. in frühem Stadium noch nicht so ausgeprägt sind und daher leichter auf eine Intervention ansprechen (Addington & Heinssen, 2012). Die Voraussetzung für eine frühe Intervention ist natürlich eine genaue Abklärung präpsychotischer Symptome, der sogenannten „Prodromalsymptomatik“, um das Risiko für die Entwicklung einer Psychose abzuschätzen. Allerdings ist das gängige Konzept lediglich ein retrospektives: Personen mit Erstmanifestation einer Psychose wird anamnestisch ein Prodromalstadium diagnostiziert, während die grosse Mehrheit der Menschen mit subklinischen Symptomen lebenslang keine psychotische Störung entwickeln wird (Mossaheb & Amminger, 2011; Yung & McGorry, 1996). Obwohl psychotische Störungen eine Lebenszeitprävalenz von weniger als 1% aufweisen, wird in vielen Studien das Vorliegen von psychotischen Symptomen - je nach entsprechender Messmethode - mit 5,5 bis 25% angegeben (Subramaniam, et al., 2012). So wird angenommen, dass psychotische Symptome in klinischen Populationen Teil eines Kontinuums sind, welche ebenfalls in gesunden Populationen beobachtet werden kann (Johns & van Os, 2001). Prodromale Symptome allein können daher nicht mit ausreichender Sicherheit die Erstmanifestation einer Psychose prädictieren (Mossaheb & Amminger, 2011).

2.3 Screening als initialer Schritt bei der Früherkennung

Die Unspezifizität prodromaler Symptomatik macht eine Früherkennung von psychotischen Erkrankungen recht schwierig. Hinzu kommt, dass das Erfassen von Störungen mit so niedriger Prävalenz (<1%) dem „Suchen einer Nadel im Heuhaufen“ gleichkommt (O'Toole, 2000). Gerade in grossen, primär gesunden Allgemeinbevölkerungs-Stichproben, in denen die Mehrheit keine psychischen Auffälligkeiten zeigt, sind umfassende klinische Abklärungen jeder einzelnen Person durch einen Arzt oder Psychologen zu teuer und zu zeitaufwendig. In diesem Kontext lohnt sich der Einsatz eines zweistufigen Designs. In der ersten Stufe können alle Personen mit einem erhöhten Risiko für das interessierende Merkmal (z.B. Psychose-Risiko) mit einem initialen Screening-Test (Fragebogen) auch aus grossen Stichproben herausgefiltert werden. Solche Screening-Fragebögen sind kostengünstig, einfach in der Anwendung und daher in der psychiatrischen Forschung etabliert (Pickles, Dunn, & Vazquez-Barquero, 1995). Sie sind andererseits jedoch auch messfehlerbehaftet, weshalb in einer zweiten Phase die Ergebnisse des Screening-Tests durch weitere, validere Verfahren, wie z.B.

einer klinischen Abklärung, abgesichert werden müssen (Pickles, et al., 1995). Ein derartiges Design ermöglicht es aber, die Zahl der aufwendigen Abklärungsprozeduren zu reduzieren, die als zweiter Schritt eines diagnostischen Prozesses anschliessen (Morvan, et al., 2008).

2.4 Kriterien einer Prodromal-Phase

Entscheidend bei einem solchen zweistufigen Vorgehen ist die Auswahl eines effizienten Instruments für die erste Phase, dem Screening. Um anhand von Screening-Fragebögen Personen mit einem erhöhten Psychoserisiko herauszufiltern, ist es sehr wichtig, angemessene Kriterien zur Beschreibung einer beginnenden Psychose bzw. eines erhöhten Risikos auf Basis der zugrundeliegenden Merkmale zusammenzutragen.

Ein entsprechender Kriterienkatalog für die Beurteilung einer prodromalen Phase der Erkrankung wurde von Yung und McGorry (1996) entwickelt. Diese sogenannten „At-risk-mental-state“ – Kriterien (ARMS) sind Auffälligkeiten, die sich besonders häufig bei Personen zeigten, welche später eine psychotische Erkrankung entwickelten. Eine Prodromalphase ist demnach hauptsächlich charakterisiert durch Wahrnehmungsstörungen, kurzfristige Halluzinationen und Beziehungsideen, die sich aber oft hinter unspezifischen Veränderungen der Stimmungslage, Verhaltensauffälligkeiten, sozialem Rückzug und Konzentrationsproblemen verstecken, was eine spezifische Früherkennung erschwert (Mossaheb & Amminger, 2011). In einer Längsschnittstudie konnte gezeigt werden, dass mehr als ein Drittel (34,6%) von Personen, welche die ARMS-Kriterien erfüllten, innerhalb eines Jahres eine Psychose entwickelten (Yung, Phillips, Yuen, & McGorry, 2004). Ähnliche Ergebnisse wurden im Rahmen der „Baseler Studie zur Früherkennung von Psychosen (FePsy; Riecher-Rossler, et al., 2007) gefunden, in welcher 32% der nach ARMS-Kriterien eingeschlossenen Risikopersonen innerhalb von zwei bis fünf Jahren eine Psychose entwickelt haben (Riecher-Rossler, et al., 2008). Die Nützlichkeit dieser Kriterien hat sich in der Forschung bestätigt (Yung, et al., 2004).

2.5 Selbstbeurteilung von Prodromal-Symptomen

Ein Selbstbeurteilungs-Fragebogen dieser Kriterien, das sogenannte „Selbstscreen-Prodrom“ wurde im Rahmen der oben genannten Basler FePsy-Studie entwickelt (SPro; Kammermann, Stieglitz, & Riecher-Rossler, 2009). In einer klinischen Voruntersuchung zeigte sich das SPro als ein nützliches Instrument, welches einerseits sehr präzise psychisch Kranke von Gesunden unterscheiden und andererseits auch Personen mit erhöhtem Psychose-Risiko aus anderen

psychiatrischen Störungen für weiterführende Abklärungen herausfiltern konnte (Kammermann, et al., 2009). Weiterführende Studien zum Nutzen in grossen Stichproben sind Bestandteil der vorliegenden Arbeit (Müller, et al., 2009; Müller, et al., 2010).

Neben dem SPro gibt es bisher erst wenige Selbstbeurteilungs-Instrumente für Prodromal-Symptomatik. Die bekanntesten sind der „Prodromal Questionnaire“ (PQ) in Standard- und Kurzversion (Loewy, Bearden, Johnson, Raine, & Cannon, 2005; Loewy, Pearson, Vinogradov, Bearden, & Cannon, 2011), der „PRODscreen“ (Heinimaa, et al., 2003), der „Youth Psychosis at Risk Questionnaire“ (Y-PARQ; Ord, Myles-Worsley, Blailes, & Ngiralmu, 2004), der „SIPS-Screen“ (Miller, Cicchetti, Markovich, McGlashan, & Woods, 2004) und das „Early Recognition Inventory“ (ERIs; Hafner, et al., 1992). Entwickelt wurden diese Instrumente mehrheitlich auf der Basis von Fremdbeurteilungsinstrumenten. Obwohl sich all diese Instrumente noch in der Validierungsphase befinden, haben sie sich im klinischen Setting bereits als valide dargestellt (für einen Überblick siehe Olsen & Rosenbaum, 2006). Als initiales Screening-Instrument in einem mehrstufigen Verfahren kamen bisher erst der SIPS und der ERIs zum Einsatz (Hafner, et al., 1992; Miller, et al., 2004).

2.6 Kognitive Faktoren

Bei der Abschätzung eines Psychose-Risikos spielen neben der Erfassung psychopathologischer Auffälligkeiten weitere Faktoren eine Rolle (Klosterkötter, 2008). Neben einem genetischen Risiko durch familiäre Vorbelastung begünstigen vor allem neurokognitive Defizite die generelle Vulnerabilität für eine spätere Psychoseentwicklung, ohne jedoch ein spezifisches Risiko darzustellen (Johns, et al., 2004; Kendler, Gallagher, Abelson, & Kessler, 1996). Querschnittliche Untersuchungen ergaben, dass Personen mit erhöhtem Psychoserisiko signifikant mehr kognitive Funktionsdefizite aufwiesen als gesunde Kontrollpersonen (für einen Überblick siehe Addington & Heinssen, 2012). Es wird angenommen, dass der oft zu beobachtende soziale Abstieg (*social-drift*) bei psychotisch Erkrankten in Zusammenhang mit solchen Defiziten steht (Salokangas & McGlashan, 2008). In längsschnittlichen Bevölkerungsstudien konnte gezeigt werden, dass ein unterdurchschnittlicher IQ und akademische Leistungsdefizite die Wahrscheinlichkeit für spätere psychische Störungen, insbesondere Psychosen, deutlich erhöhen (Isohanni, Murray, Jokelainen, Croudace, & Jones, 2004; Johns & van Os, 2001). Man geht davon aus, dass solche Defizite nicht ausschliesslich eine Folge krankheitsbedingter neurodegenerativer Prozesse sind, sondern meist schon lange vor Ausbruch einer psychotischen Erkrankung

vorhanden sind (Amminger, et al., 2000; Gunnell, Harrison, Rasmussen, Fouskakis, & Tynelius, 2002). So fanden sich bei späteren Psychosetfällen signifikant öfter Hinweise auf kognitive Probleme (z.B. Konzentrationsstörungen) in frühen Entwicklungsphasen als bei gesunden Kontrollpersonen.

3. ZIELE UND FRAGESTELLUNGEN

Auf der Basis der vorangegangenen theoretischen Überlegungen wurden in den dieser Dissertationsschrift zugrundeliegenden Studien zwei Aspekte eines erhöhten Psychoserisikos betrachtet: einerseits wurde das Vorliegen von Prodromalsymptomatik anhand eines Selbstbeurteilungsinstruments untersucht - konkret ging es dabei um die Testung eines neuentwickelten Screeningsinstruments basierend auf den Prodromalkriterien nach Yung und McGorry (1996) - andererseits ging es um die Abklärung kognitiver Risikofaktoren mit signifikantem Einfluss auf klinisch relevante Störungsbilder, vor allem psychotische Störungen.

Die konkreten Fragestellungen der einzelnen Studien werden im Folgenden etwas detaillierter ausgeführt.

3.1 Studie 1: Prediction of caseness for mental pathology in Swiss conscripts: the Self-Screen-Prodrome

Die erste Studie (Müller, et al., 2009) überprüfte die Validität eines kurzen Screening-Fragebogens für Prodromalsymptomatik (Selbstscreen-Prodrom - SPro) hinsichtlich seiner Validität bei der Erfassung erhöhter Vulnerabilität für allgemeine psychiatrische Probleme. Dabei ging es konkret um die Identifizierung von Personen mit psychopathologischen Veränderungen innerhalb des letzten Jahres, die typisch für eine frühe Prodromalphase sind (siehe SPro im Instrumententeil). In diesem Rahmen wurde die Validität des SPro anhand der Symptom-Checkliste-90-R(evised) (SCL-90-R; Derogatis, 1977) überprüft.

3.2 Studie 2: The Self-Screen-Prodrome as a short screening tool for pre-psychotic states

Studie 2 (Müller, et al., 2010) untersuchte, basierend auf einer klinischen Vorstudie von Riecher-Rössler et al. (2008), inwieweit eine Subskala des SPro in der Lage ist, Personen mit einem erhöhten Psychose-Risiko herauszufiltern. Operationalisiert wurde der Risikostatus anhand zweier Subskalen des SCL-90-R (Paranoides Denken und Psychotizismus), wobei auch hier die „Fall“-Definition (siehe SCL-90-R im Instrumententeil) von Derogatis (1977) benutzt wurde. Es wurde einerseits die Performanz der SPro-Subskala mit einem bereits etablierten, jedoch weniger ökonomischen Selbstbeurteilungs-Instrument für Psychose-

Symptomatik, dem Eppendorf-Schizophrenie-Inventar (ESI; Mass, Haasen, & Borgart, 2005) hinsichtlich seiner konvergenten Validität bei der Prädiktion eines erhöhten Psychoserisiko verglichen, als auch ein angemessener Screening-Cutoff für die SPro-Subskala bestimmt.

3.3 Studie 3: Precursors of cognitive impairments in psychotic disorders: a population-based study

In der dritten Studie (Müller, et al., 2012) wurde untersucht, inwieweit psychiatrische Diagnosen (nach ICD-10), insbesondere psychotische Störungen (F2-Kodierung im ICD-10), mit Normabweichungen kognitiver Funktionen assoziiert sind. Dazu wurden die IQ-Werte von Rekruten (gemessen während der Rekrutierung), die einen Untauglichkeitsbescheid aufgrund einer psychiatrischen Diagnose (nach ICD-10) erhalten haben, mit denen von Rekruten ohne psychiatrische Diagnose verglichen. Diese Vergleiche wurden separat für unterschiedliche Diagnosegruppen durchgeführt, wobei angenommen wurde, dass Störungen des psychotischen Spektrums häufiger mit kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert sind als andere Störungsgruppen (Matheson, Shepherd, Laurens, & Carr, 2011). Darüber hinaus wurde untersucht, inwieweit sich Personen mit einer späteren psychiatrischen Diagnose in Bezug auf selbstberichtete Auffälligkeiten in der kognitiven Entwicklung, z.B. Lernschwierigkeiten, von gesunden Kontrollpersonen (d.h. ohne psychiatrische Diagnose) unterscheiden. Dabei wurde angenommen, dass diese frühen Marker für kognitive Defizite häufiger bei Personen mit einer Psychose, jedoch auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen, zu beobachten sind.

4. METHODEN

4.1 Setting: Die Rekrutierung XXI

Seit 1848 existiert in der Schweiz eine allgemeine Wehrpflicht für alle Männer mit Schweizer Staatsangehörigkeit. Demnach ist jeder Schweizer Mann verpflichtet, unabhängig seiner späteren Verwendung (z.B. aktiver Dienst, Zivilschutz, Zivildienst und ggf. Verweigerung), sich im Alter von 18-22 einmal im Rahmen seiner Stellungspflicht einer Rekrutierungskommission zu stellen, welche über seine Diensttauglichkeit zu entscheiden hat. Die Zahl vorzeitiger Entlassung aus den Rekrutenschulen ist trotz Tauglichkeitsbescheides mit ca. 20% recht hoch (Boss, Vetter, Frey, & Lupi, 2003). Hauptursachen für vorzeitige Entlassungen sind in erster Linie orthopädische und psychische Gründe. Auf eine fachärztliche psychiatrische Abklärung jedes einzelnen Stellungspflichtigen vor Beginn der Rekrutenschule wurde jedoch bis zum Jahr 2003 verzichtet, da im Rahmen der zuvor praktizierten Rekrutierung, die lediglich einen Tag dauerte, eine entsprechende Evaluation zeitlich nicht durchgeführt werden konnte. Die eingesetzten psychologischen Verfahren richteten sich in erster Linie auf die Auswahl und Zuteilung der Rekruten zu bestimmten militärischen Funktionen und beinhalteten schwergewichtig eine Intelligenz-Testung (Test-95; siehe Abschnitt 4.3.4).

Im Rahmen der Armeereform XXI wurde die Rekrutierung und mit ihr auch die medizinischen Untersuchungen neu organisiert („Rekrutierung XXI“; Frey, Huber, & Lupi, 2003). Das Ziel der neuen medizinisch-psychologischen Untersuchung war nun, u.a. durch Früherkennung psychischer Erkrankungen die Ausfallquoten aus psychischen und psychiatrischen Gründen zu senken. Dies sollte a) die finanziellen Aufwände für vorzeitige Ausfälle reduzieren und b) möglichst keine Mehrkosten bei der neu dreitägigen Rekrutierung verursachen.

Das Fachzentrum für Katastrophen- und Wehrpsychiatrie (FZKWP) der Universität Zürich hat in enger Zusammenarbeit mit dem Militärärztlichen Dienst der Schweizer Armee ein Testverfahren entwickelt, welches unter Verwendung eines initialen Screening-Tests eine Vorauswahl von Personen mit erhöhtem Risiko ermöglicht, um diese dann einer gezielten psychiatrischen Abklärung zuzuführen. Diese Vorauswahl basiert auf einer Erfassung spezifischer Risiko- und Vulnerabilitätsfaktoren, welche sich in vielen Studien als prädiktive

Faktoren herausgestellt haben (Yung, et al., 2004). Ziel war es, Personen mit eventuellen psychischen Störungen und deren Prodromi bereits vor Beginn der militärischen Dienstpflicht zu erkennen, um so einen Beitrag zur Senkung der hohen Entlassungszahlen aufgrund psychischer Probleme zu leisten (Boss, et al., 2003).

4.2 Stichproben

Bei allen drei Studien handelte es sich um Schweizer Stellungspflichtige, welche im Rahmen ihrer Rekrutierung eine Testbatterie absolviert haben, welche einerseits verschiedene psychosoziale und verhaltensbezogene Aspekte und Risikofaktoren psychischer Gesundheit als auch Psychopathologie direkt über Symptomchecklisten erfasste. In die vorliegenden Analysen wurden ausschliesslich männliche Personen einbezogen, da Frauen in der Schweiz keiner Stellungspflicht unterliegen, d.h. ausschliesslich freiwillig Wehrdienst leisten und somit in den untersuchten Stichproben unterrepräsentiert sind (< 1%).

Die Stichprobe in Studie 1 basiert auf der ersten schweizweiten Welle von Stellungspflichtigen, welche die neu entwickelte Testbatterie erstmals obligatorisch absolvierte (zweite Hälfte des Jahres 2003). Studie 2 basiert auf der Stichprobe aus der Validierungsphase der Testbatterie im Jahr 2002 und somit auf freiwilligen männlichen Rekruten (zumindest für diesen Teil der Testung, der zu diesem Zeitpunkt noch nicht obligatorisch war). Studie 3 beruht auf einer vollständigen 2-Jahreskohorte (2005 und 2006) von männlichen Schweizer Stellungspflichtigen, die zusätzlich zu dieser Testbatterie noch einer standardisierten IQ-Testung unterzogen wurden.

4.3 Untersuchungsinstrumente

In diesem Abschnitt werden alle in den Studien verwendeten Untersuchungsinstrumente kurz dargestellt.

4.3.1 Selbstscreen-Prodrom

Das Selbstscreen-Prodrom (SPro) ist ein Selbstbeurteilungs-Instrument, welches im Rahmen der Basler Studie zur Früherkennung von Psychosen (FePsy; Riecher-Rossler, et al., 2007) entwickelt wurde. Die Checkliste von 32 Items erfasst die wichtigsten Prodromalsymptome und Risikoindikatoren einer beginnenden Psychose. Alle Items haben ein dichotomes Antwortformat (0 = nein, 1 = ja) und erfassen Veränderung in verschiedenen Funktionsbereichen während der letzten 12 Monate. Die ersten 24 Items erfassen

unspezifische Positiv- und Negativsymptome, Items 24-29 beziehen sich auf das Funktionsniveau im Bereich Arbeit, Ausbildung und Partnerschaft und Items 30-32 erfassen mögliche Risikofaktoren für psychische Störungen inklusive genetischem Risiko und Substanzgebrauch. Sechs Items (depressive Verstimmung, Konzentrationsstörungen, geringe Belastbarkeit, Veränderung der Wahrnehmung, sich beobachtet oder beeinträchtigt fühlen, und psychische Erkrankungen in der Verwandtschaft) wurden in einer Studie als hochprädiktiv für ein erhöhtes Psychose-Risiko identifiziert und zur SPro-Subskala „Psychoserisiko“ zusammengefasst (Kammermann, et al., 2009).

4.3.2 Eppendorfer Schizophrenie-Inventar

Das Eppendorfer Schizophrenie-Inventar (ESI) (Mass, et al., 2005) ist ein klinisches Selbstbeurteilungs-Instrument zur Erfassung von subjektiven Phänomenen, welche besonders charakteristisch für Schizophrenie sind. Dies sind z.B. Dysfunktionen in kognitiven Bereichen wie Aufmerksamkeit und Wahrnehmung als auch attenuiert psychotische Symptome, wie sie sowohl bei schizophrenen Patienten, als auch bei Menschen mit Prodromalsymptomatik vorkommen. Das ESI hat 40 Items, wovon 34 zu vier Skalen zusammengefasst sind: Aufmerksamkeits- und Sprachstörungen (Attention and Speech Impairment - AS), Beziehungsideen (Ideas of Reference - IR), Wahrnehmungsabweichung (Deviant Perception - DP) und Akustische Unsicherheit (Auditory Uncertainty - AU). Darüber hinaus hat das ESI eine aus fünf Items bestehende Offenheitsskala (Frankness – FR) mit einem Cutoff von >2 für die Kontrolle von sozialer Erwünschtheit, sowie ein Item zur Einschätzung der allgemeinen Motivation bei der Fragebogen-Bearbeitung („Ich habe alle Fragen so genau wie möglich beantwortet“; Score=0). AS beschreibt die Unfähigkeit eines adäquaten Empfanges und Interpretation von Umweltreizen und stellt einen medierenden Faktor kognitiver Vulnerabilität dar (Mass, et al., 2005). IR bezieht sich auf die Neigung, alltäglichen Dingen eine besondere Bedeutung beizumessen, während AU sich auf die Unsicherheit in der Unterscheidung von Gedanken und gesprochenen Worten bezieht und DP auf eine veränderte Wahrnehmung, besonders der Körperwahrnehmung. Die Subskalen IR, AU und DP weisen in erster Linie Merkmale reversibler Marker akut-psychotischer Episoden auf (Mass, et al., 2005). Alle ESI-Items haben ein vier-stufiges Antwortformat von 0 (Stimmt gar nicht) bis 3 (Stimmt genau), welche zu den jeweiligen Subskalen-Scores aufsummiert werden.

4.3.3 SCL-90-R

Die Symptom-Checkliste-90-R(evised) (SCL-90-R; Derogatis, 1977; Franke, 2002) ist ein Selbstbeurteilungs-Instrument zur Erfassung allgemeiner und spezifischer Psychopathologie.

Das Instrument besteht aus 90 Items, wovon 83 zu folgenden neun Subskalen zusammengefasst sind: Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Soziale Unsicherheit, Depressivität, Ängstlichkeit, Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken und Psychotizismus. Die sieben restlichen Items beziehen sich auf Schlaf- und Essstörungen und sind keiner spezifischen Skala zugeordnet. Alle Items haben ein 5-stufiges Likert-Antwortformat von 0 „überhaupt nicht“ bis 4 „sehr stark“. In den Studien 1 und 2 wurde der SCL-90-R Gesamtwert als Indikator für allgemeine psychische Belastung genutzt. Studie 2 nutzte darüber hinaus noch die SCL-Subskalen „Paranoides Denken“ und „Psychotizismus“ zur Operationalisierung psychose-spezifischer Symptomatik. Die fünf Items der Subskala „Paranoides Denken“ wurden an den sieben Items der „Psychotizismus“-Subskala gewichtet, woraufhin beide Werte aufaddiert wurden. Für allgemeine und psychotische Psychopathologie wurde die Fall-Definition des SCL-90-R benutzt, um Personen in Hoch und Niedrig-Belastete einzuteilen (siehe Abschnitt 4.4.1 zur Kriteriums-Operationalisierung).

4.3.4 Intelligenztest „Test 95“

Der Intelligenztest „Test 95“ (T95; Foppa, Roduner, & Oberwiler, 1997; Huber, 1999) dient der Erhebung der intellektuellen Leistungsfähigkeit und wurde in Anlehnung an das „Berliner Intelligenz-Strukturmodell“ (BIS; Jäger, 1982) entwickelt. Der Test besteht aus zwei Subtests – einem Wortschatztest und einem Figurenerkennungstest – mit je 30 Aufgaben und sieben Minuten (Wortschatztest) bzw. acht Minuten Bearbeitungszeit (Figurenerkennungstest). Pro Aufgabe gibt es jeweils fünf Antwortalternativen, wovon jedoch nur eine richtig ist. Der Test-Gesamtwert reicht von 0-60, derjenige der Subskalen jeweils von 0-30. Alle Testwerte wurden den drei Schweizer Landessprachen (deutsch, französisch, italienisch) entsprechend standardisiert in IQ-Skalen transformiert (Mittelwert=100, Standardabweichung=15). Für die Analysen des Artikels 3 wurden die IQ-Werte in die Kategorien *durchschnittlich bis überdurchschnittlich* (IQ 85 und mehr), *unterdurchschnittlich* (IQ 70 und 84), *stark unterdurchschnittlich* (IQ unter 70).

4.4 Allgemeine Angaben zur Methodik und Statistik

In diesem Abschnitt werden die verwendeten Methoden (Operationalisierungen und Datenanalysen) erläutert. Die Beschreibung der statistischen Analysen beschränkt sich dabei auf die Hauptanalysen (Modelle), während auf die Beschreibung deskriptiver Analysen verzichtet wurde. Hierzu wird auf die Methodenabschnitte der jeweiligen Artikel verwiesen.

4.4.1 Kriteriums-Definition

Studie 1 untersuchte, inwieweit sich Personen mit erhöhtem Risiko für psychiatrische Erkrankungen anhand des SPro identifizieren lassen. Dazu wurden die Personen in psychiatrische „Fälle“ und „Nicht-Fälle“ unterteilt. Diese Klassifizierung wurde anhand des SCL-90-R Gesamtwertes vorgenommen. Gemäss Derogatis (1977) gilt eine Person dann als „Fall“, wenn der T-transformierte Gesamtwert des SCL-90-R 63 oder mehr beträgt, was dem obersten (10.) Dezilbereich entspricht.

In Studie 2 wurden die Personen ebenfalls anhand der Falldefinition von Derogatis eingeteilt (Derogatis, 1977). Gemäss SCL-90-R Manual lässt sich diese Definition auch auf Subskalen-Ebene anwenden, d.h. eine Person muss in mindestens 2 der insgesamt 9 SCL-Subskalen einen T-Wert von 63 oder höher haben, um als Fall eingestuft zu werden. Da es hier um psychose-spezifische Vulnerabilität ging, wurden die beiden dafür geeigneten Subskalen gemäss der relevanten Symptomatik, „Paranoides Denken“ und „Psychotizismus“ herangezogen. So konnten einerseits allgemein-psychiatrische Fälle anhand der SCL-Gesamtwert-Falldefinition als auch psychose-spezifische Fälle hinsichtlich ihrer Vorhersagbarkeit durch die beiden konkurrierenden Instrumente, dem SPro und dem ESI identifiziert werden (siehe Abschnitt zu den Untersuchungsinstrumenten). Klinische Diagnosen wurden für diese Analyse nicht herangezogen.

In Studie 3 wurden psychiatrische Diagnosen gemäss ICD-10 von Feldärzten während der 3-tägigen Aushebungsuntersuchung gestellt. Eine Person wurde dann einer solchen klinischen Abklärung unterzogen, wenn sie in dem vorher absolvierten Fragebogen-Screening erhöhte Psychopathologie berichtete bzw. aufgrund ihres Risikofaktorenprofils auffiel. Aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit wurden Personen mit komorbiden Störungen jeweils nur einer Diagnose-Kategorie entsprechend ihres klinischen Schweregrads zugeordnet, wobei diese Kategorien, abweichend von der regulären ICD-10-Einteilung, vereinfacht wurden. Entsprechend folgte die Zuordnung folgender hierarchischer Strategie: 1.) Psychotische Störungen (d.h. Schizophrenie und verwandte Psychosen: F20-29), 2.) Affektive Störungen (F30-39), 3.) Neurotische und Angststörungen (F40-49), 4.) Persönlichkeitsstörungen (F60-69), und 5.) andere psychiatrische Erkrankungen (restliche ICD-10 F-Kodes).

4.4.2 Statistische Datenanalyse

In Artikel 1 wurde im ersten Schritt eine Evaluation der psychometrischen Gütekriterien des SPro vorgenommen. Eine Hauptkomponentenanalyse diente der Überprüfung der faktoriellen Validität, während die Reliabilität über die interne Konsistenz anhand Cronbach's Alpha bestimmt wurde. Eine Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse wurde zur

Abschätzung der Vorhersagekraft des SPro bezüglich des binären Fall-Kriteriums des SCL-90-R gerechnet. Sensitivität und Spezifität wurde berechnet, um einen optimalen Cutoff des SPro zu bestimmen, welcher bestmöglich zwischen SCL-“Fällen” und -“Nicht-Fällen” differenziert.

In Artikel 2 wurden Gruppenunterschiede anhand von t-Tests berechnet, wobei die Bedeutsamkeit der gefundenen Unterschiede in den SPro-/ESI-Werten mittels Effektstärken (Cohen’s d; Cohen, 1988) bewertet wurden. Für beide Outcomes wurden hierarchische logistische Regressionen gerechnet (Schritt 1: ESI-Subskalen, Schritt 2: SPro), um die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit zur “Fall”-Gruppe (versus “Nicht-Fall”) anhand beider Masse abzuschätzen. Weiterhin wurde eine ROC-Analyse der psychose-relevanten Subskala des SPro gegen die Fall-Definition der SCL-Psychose-Subskalen zur Abschätzung der prädiktiven Validität des SPro durchgeführt. Anhand eines optimalen Verhältnisses zwischen Sensitivität und Spezifität wurde ein optimaler Cutoff der SPro-Subskala bestimmt, welcher bestmöglich zwischen SCL-Psychose-“Fällen” und -“Nicht-Fällen” im Rahmen eines Screenings differenziert.

In Artikel 3 wurden multinomiale logistische Regressionen gerechnet mit den Diagnose-Kategorien als Outcome, wovon die “gesunde Kontrollstichprobe” (d.h. ohne psychiatrische Diagnose) als Referenz-Kategorie diente. Es wurden sowohl bivariate (unadjustierte) als auch multivariate (adjustierte) Modelle über die IQ-Kategorien, die frühen Marker kognitiver Defizite und weitere Risikofaktoren gerechnet. Adjustierte Modelle wurden getrennt für den Gesamtwert und die Subskalen des IQ-Tests berechnet.

Alle Analysen wurde mit der Statistik-Software STATA (StataCorp, 2007) gerechnet.

5. ZUSAMMENFASSENDE DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

5.1 Ergebnisse der Studie 1

In der ersten Studie zum SPro in einer überwiegend gesunden Allgemeinbevölkerungsstichprobe zeigten sich gute psychometrische Eigenschaften des Instruments. Ziel der Studie war es, die Performanz des SPro als Screeninginstrument für erhöhte Vulnerabilität für psychische Störungen zu evaluieren. Basierend auf Derogatis' (1977) Fall-Definition (siehe Methoden-Teil) des SCL-90-R wurde das Sample in Personen mit erhöhter Psychopathologie (Fälle) und solche ohne Belastung (Nicht-Fälle) unterteilt. Die Ergebnisse zeigten, dass Personen, die als Fälle eingestuft wurden im Mittel etwa 3-fach höhere SPro-Werte hatten als Nicht-Fälle (Mittelwert_{Fälle}=14.56 vs. Mittelwert_{Nicht-Fälle}=4.39). Eine ROC-Analyse legt einen Cutoff von 9 nahe, welcher gut zwischen beiden Gruppen differenzierte (AUC=94%). Mit einer Sensitivität von 89.3% und Spezifität von 84.9% konnten 83% des Samples korrekt klassifiziert werden, wobei lediglich 10.7% übersehen wurden und 15.1% fälschlicherweise als Fall eingestuft wurden.

5.2 Ergebnisse der Studie 2

Studie 2 zeigte, dass das untersuchte Selbstscreening-Instrument über die bisherigen Befunde (Studie 1) hinaus auch in der Lage ist Personen mit einem erhöhten Psychose-Risiko zu identifizieren. Dazu wurde die konvergente Validität gegenüber dem ESI, einem bereits etablierten Instrument zur Einschätzung eines Psychose-Risikos evaluiert. Auch hier wurde eine erhöhte Vulnerabilität anhand des SCL-90-R als Kriterium, jedoch basierend auf psychose-relevanten Symptomclustern, operationalisiert. Zur Definition der Fall-Klassifizierung sei auch hier auf den Methodenteil (Abschnitt 4.4.1) verwiesen. Die Ergebnisse zeigten, dass das SPro, neben guten psychometrischen Eigenschaften dem ESI in der Prädiktionskraft von erhöhter Vulnerabilität überlegen war. In einem multivariaten Regressionsmodell zeigte das ESI nach Aufnahme des SPro in die Gleichung keine unabhängige Prädiktionskraft mehr - weder für erhöhte allgemeine als auch psychose-spezifische Vulnerabilität. Der SPro zeigte jedoch nach Kontrolle der ESI-Skalen weitere Prädiktionskraft bezüglich psychotischer Symptomatik nach SCL-90-R. Eine ROC-Analyse zeigte, dass der gefundene Cutoff der SPro-Subskala (≥ 2) für psychose-spezifische

Symptome sinnvoll für Psychoserisiko-Screenings genutzt werden kann ($AUC=76\%$). Mit einer Sensitivität von 74% und einer Spezifität von 61% konnte eine Klassifikationsgenauigkeit von fast zwei Drittel des Samples erreicht werden. Es wurden lediglich 38.6% fälschlicherweise als Personen mit erhöhtem Psychoserisiko eingestuft und 26.1% der Personen mit erhöhtem Riskostatus vom Test „übersehen“. Gemäss des gefundenen Cutoffs lag die Prävalenzrate für erhöhtes Psychoserisiko bei 39.6%.

5.3 Ergebnisse der Studie 3

In dieser Studie wurde der Zusammenhang von kognitiven Faktoren und psychischen - insbesondere psychotischen - Erkrankungen untersucht. Bezüglich der IQ-Werte zeigten sich signifikante Mittelwertsunterschiede über alle Diagnose-Kategorien hinweg. Personen mit psychotischen Erkrankungen zeigten die niedrigsten IQ-Werte im Vergleich zu anderen Diagnosekategorien und gesunden Kontrollpersonen, wobei sie sich nur Performance-IQ signifikant von gesunden Kontrollpersonen unterschieden. IQ-Mittelwertsunterschiede zwischen den anderen Kategorien (als Psychosen) waren aufgrund grösserer Substichproben jeweils signifikant, aber im Betrag kleiner.

Ein Unterteilung der IQ-Werte in Kategorien (siehe Methodenteil) ergab, dass Personen mit Psychosen signifikant häufiger als andere Diagnosegruppen und Kontrollpersonen eine oder mehr Standardabweichungen unter dem Gesamt-IQ-Durchschnitt lagen. Auf Subskalen-Ebene ergab sich ein weniger spezifisches Bild für Psychosen, abgesehen von der höchsten Rate mit Performance-IQ von zwei und mehr Standardabweichungen unter dem Durchschnitt. Frühere prä-morbide kognitive Auffälligkeiten während der Schulzeit (unabgeschlossene Schulbildung, Sitzenbleiben, Abklärung durch Schulpsychologen und Legasthenie) waren signifikant häufiger von Personen mit psychotischen Erkrankungen als solchen mit anderen Diagnosen oder gesunden Vergleichspersonen berichtet worden. Neben einem familiären Risiko für Schizophrenie und den frühen kognitiven Markern, erhöhte vor allem ein Performance IQ von unter 70 signifikant die Wahrscheinlichkeit der Diagnose einer psychotischen Erkrankung. Andere Diagnosekategorien waren weniger hoch mit den Prädiktoren assoziiert, jedoch mit einem breiteren Spektrum familiärer Psychopathologie.

6. DISKUSSION

Die sehr hohen personellen Ausfallraten beim Schweizer Militär aufgrund psychischer Probleme innerhalb der letzten Jahre legten nahe, prädiktive Faktoren für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines derartigen Ausfalls zu bestimmen. Ziel war die Entwicklung einer ökonomischen Methode zur frühzeitigen Identifizierung Stellungspflichtigen mit erhöhter Psychopathologie noch vor Antritt ihrer militärischen Grundausbildung. Der Einsatz eines breiten psychiatrischen Initial-Screenings im Rahmen der medizinischen Basisuntersuchung während der Rekrutierung sollte dazu beitragen, zeit- und kostenintensive Untersuchungen aller Stellungspflichtigen zu vermeiden und trotzdem möglichst alle Personen mit erhöhtem Risiko einer weiteren Abklärung zu unterziehen. Dieses Screening musste den speziellen Bedürfnissen des Militärs genügen, insbesondere musste es eine einfache Anwendung in einer sehr grossen Stichprobe, bei denen der Gesundheitszustand mehrheitlich unbekannt ist, ermöglichen. Das übergeordnete Ziel war die Identifizierung von Personen mit erhöhter Psychopathologie bei gleichzeitig möglichst geringer Zahl an „Falsch-Positiven“, d.h. Personen, die trotz auffälligen Ergebnissen im Screening den Militärdienst problemlos absolvieren.

In den Studien 1 und 2 wurde ein neu entwickeltes Kurz-Screening-Instrument für psychiatrische Symptombelastung (Selbstscreen-Prodrom - SPro) anhand bestehender Daten auf seine psychometrischen Eigenschaften untersucht. Besonderes Augenmerk lag dabei auf der Identifizierung von Personen mit Prodromalsymptomatik, d.h. mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer Psychose. In Studie 3 wurde anhand von aktuellen IQ-Daten und Markern für kognitive Störungen und Probleme in Kindheit und Jugend geprüft, inwieweit sie unterschiedliche Diagnosen nach ICD-10, vor allem Diagnosen aus dem psychotischen Bereich (F2-Kodierung), prädizieren und welche Bedeutung sie für die Entstehung von Psychosen haben.

Aus inhaltlichen Überlegungen werden die ersten beiden Studien gemeinsam und die 3. Studie separat diskutiert.

6.1 Diskussion der Studien 1 und 2

Die Ergebnisse zeigten, dass der SPro in der Lage ist, eine erhöhte Vulnerabilität für allgemeine bzw. psychose-spezifische Psychopathologie bei Stellungspflichtigen

vorherzusagen. Dabei zeigte sich, dass dieses neue Instrument einerseits gute psychometrische Qualitäten besitzt und andererseits gegenüber einem bereits bewährten Instrument mit gleicher Messintention bezüglich seiner prädiktiven Validität und Ökonomie klar überlegen war. Die beiden Studien machen deutlich, dass es möglich ist, auch aus grossen Allgemeinbevölkerungsstichproben Personen mit einem erhöhten Risiko für Psychosen vor Ausbruch der Erkrankung herauszufiltern, um sie anschliessend einer weiteren Abklärung unterziehen zu können. Diese Ergebnisse fügen sich insofern in den Zusammenhang neuerer Befunde ein, als sich (prä-psychotische) Symptome nicht nur in klinischen, sondern auch in gesunden Populationen finden (z.B. Subramaniam, et al., 2012). Dies ist von grosser Bedeutung, da sich gerade prä-psychotische Symptome als bedeutsame Prädiktoren für verschiedene psychiatrische Erkrankungen erwiesen haben (Rossler, et al., 2011; Yung, et al., 1998). So konnte Kammermann et al. (2009) an einer klinischen Stichprobe zeigen, dass der SPro spezifisch spätere Psychosen prädzieren konnte, jedoch auch hoch mit anderen Störungen assoziiert war. Dies spiegelt sich in den Befunden der Studie 1 wider, in welcher der SPro mit hoher Präzision eine erhöhte Vulnerabilität für psychische Probleme prädizierte, während die Prädiktion von spezifisch-psychotischer Vulnerabilität in Studie 2 weniger präzise, jedoch möglich, war.

Zusammen mit der parallel durchgeführten Studie von Kammermann et al. (2009) kann somit gesagt werden, dass der SPro, vor allem vor dem Hintergrund vergleichbarer Cutoff-Werte, sich sowohl in gesunden als auch klinischen Stichproben als Screeninginstrument eignet. Die Spezifität als auch der Positive Prädiktive Wert (PPV) bei der Vorhersage des Psychos-Risikos waren dabei eher gering, wobei dies jedoch stark von der Prävalenz der zu identifizierenden Störung abhängt. In einer Allgemeinbevölkerungsstichprobe mit einer Prävalenz von <1% für psychotische Erkrankungen ist es eher wichtig, den Cutoff so zu wählen, dass die Sensitivität gut ist, auch wenn die Falsch-Positiv-Rate dabei hoch ist.

6.2 Diskussion der Studie 3

Studie 3 zeigte, dass niedrige IQ-Werte, vor allem in den fluiden Intelligenzfunktionen, mit einem höheren Risiko für psychotische Störungen assoziiert sind als für andere psychiatrische Störungen, wobei sich das Risiko dafür gegenüber gesunden Vergleichspersonen fast verfünffacht. Darüber hinaus zeigte sich jedoch auch ein sehr starker Einfluss von Markern kognitiver Probleme in Kindheit und Jugend (kein Schulabschluss, Sitzenbleiben, Abklärung beim Schulpsychologen wegen Lernschwierigkeiten), welche unabhängig vom aktuellen

kognitiven Status, das Risiko für Psychosen etwa verdreifachen. Schliesslich bestätigte sich auch ein trans-generacionales Risiko für Psychosen bei Familienangehörigen mit Schizophrenie bzw Psychose, welches bis zu 6-fach höher ist als bei Personen ohne Diagnose.

Diese Studie konnte somit bestätigen, dass kognitive Defizite mit klinisch relevanter Psychopathologie assoziiert sind, vor allem im Rahmen psychotischer Erkrankungen. Dass hauptsächlich fluide Intelligenzfunktionen bei Personen mit psychotischen Erkrankungen stark beeinträchtigt sind, konnte bereits in früheren Studien bestätigt werden (Amminger, et al., 2000; Reichenberg, et al., 2006). Fluide Funktionen reagieren besonders empfindlich auf fortschreitende neurodegenerative Prozesse während einer psychotischen Erkrankung und weisen bereits in sehr frühen Phasen der Störung erhebliche Beeinträchtigungen auf (Amminger, et al., 2000; Frommann, et al., 2011). Es wird in diesem Zusammenhang auch auf den Einfluss der Länge einer unbehandelten Psychose auf das Ausmass der Neurodegeneration hingewiesen (Perkins, et al., 2005). Die auffälligen IQ-Defizite bei den Rekruten mit einer diagnostizierten Psychose könnten ein Hinweis darauf sein, dass sie schon länger eine klinisch-relevante Symptomatik besitzen, die bisher noch nicht erkannt wurde und somit ein fortgeschrittenes Mass an kognitiver Beeinträchtigung. Weiterhin waren Psychosen, unabhängig vom aktuellen IQ, auch signifikant mit früheren kognitiven Problemen, wie dem Wiederholen einer Klasse, Lernprobleme oder dem Nicht-Erreichen des Lernziels der obligatorischen Schulpflicht, assoziiert. Hierbei stellt sich die Frage, ob ein niedriger IQ bei Personen mit Psychose nicht eher Ausdruck einer primären frühkindlichen Schädigung ist, als die Folge eines neurodegenerativen Prozesses. Dies liesse sich jedoch insofern ausschliessen, als nach Kontrolle früherer kognitiver Auffälligkeiten, IQ-Defizite die Wahrscheinlichkeit für die Diagnose einer psychotischen Störung immer noch vervielfachten. Inwieweit solche Befunde auf eine fortschreitende Neurodegeneration während der Erkrankung hinweisen, ist jedoch schwer nachprüfbar, da hier wieder der retrospektive Ansatz zum Tragen kommt, d.h. früher bestehende Auffälligkeiten werden erst nach diagnostizierter Psychose „wahrscheinlich gemacht“ (Mossaheb & Amminger, 2011). Eine Reanalyse der Daten unter zusätzlichen Einbezugs einer Gruppe von Personen mit Prodromalsymptomatik (z.B. anhand des SPro-Cutoffs für erhöhtes Psychoserisiko) zu den bisher analysierten Diagnosekategorien, könnte jedoch eine Annäherung bringen. Sollten sich Personen mit Prodromalsymptomatik von solchen mit einer diagnostizierten Psychose durch einen etwas höheren IQ (jedoch geringer als die restlichen Personen ohne psychiatrische Diagnose) unterscheiden aber nicht in der Häufigkeit früherer kognitiver Probleme, könnte dies ein Hinweis auf neurodegenerative Prozesse bei einer Psychose sein.

Der Einsatz zusätzlicher kognitiver Funktionstests wie IQ-Messungen ist in jedem Fall hilfreich, weil derart eine weitere Facette des möglichen Psychoserisikos abgedeckt wird. Weiterhin können so ggf. unterstützende Interventionsmassnahmen zur Hemmung fortschreitender Neurodegeneration eingeleitet werden. Da kognitive Testungen jedoch zu zeitaufwendig sind, um sie in grossen Stichproben anzuwenden, bieten sie sich als weiteren Schritt nach einer Vorauswahl von Hochrisiko-Personen via Screening-Fragebogen an.

Das US-Militär setzt kognitive Screenings bereits als breites Standardverfahren ein, da sich kognitive Fähigkeiten in vielen Studien als zuverlässige Prädiktoren für vorzeitiges Ausscheiden aus dem Militärdienst erwiesen hat (Cardona & Ritchie, 2007). Ergänzt wurde dieses Verfahren später durch weitere nicht-kognitive Tests, anhand derer sich aus der Gruppe von Personen mit niedriger Bildung einerseits oder Low-Scorern der kognitiven Testung andererseits spezifisch diejenigen mit einer hohen Ausfallwahrscheinlichkeit durch eine psychische Erkrankung rausfiltern lassen (Gubata, et al., 2012). Eine sich derzeit noch in der Planungsphase befindende grosse retrospektive epidemiologische Studie soll diese Testbatterie auf seine prädiktive Validität bzgl. der Ausfallrate als auch psychiatrischer Morbidität 6 Monate und 12 Monate Post-Assessment überprüfen (Gubata, et al., 2012).

6.3 Stärken und Schwächen der Studien

Die Basisuntersuchungen des Schweizer Militärs haben den Vorteil, fast die gesamte Schweizer Männer-Population im Alter zwischen 18 und 22 Jahren, auch ohne spezifische Krankheitsanzeichen, einmal im Leben ohne allzu grossen Aufwand einer psychiatrischen „Grob-Evaluation“ zu unterziehen. Das ist von sehr grossem Nutzen für die Volksgesundheit, da eine frühzeitige Erkennung notwendige Voraussetzung für eine frühe Intervention ist. Weiterhin, soweit uns bekannt ist, geben diese Analysen erstmalig repräsentative Prävalenzschätzungen zu psychischen Problemen in dieser Bevölkerungsgruppe und bieten einen partiellen Einblick in deren Bedingungsgefüge.

Eine grosse Stärke der Studien liegt somit vor allem in der Grösse und Repräsentativität der Stichprobe, insbesondere bei Studien 1 und 3, welche uneingeschränkte Vollerhebungen von Schweizer Männern waren. Allein Studie 2 basierte auf einer freiwilligen Stichprobe, was zu Selektionseffekten geführt haben könnte, jedoch die Gefahr eines reaktanten Antwortmusters minimiert haben sollte. Die nachfolgenden Jahrgänge (Studien 1 und 3) waren dagegen unselektiv, da das Screening ab 2003 obligatorisch war, jedoch sollte ein reaktantes Antwortverhalten auch hier kaum zum Tragen kommen, da die Beantwortung

jeder einzelnen Frage sowohl mit als auch ohne Angaben von Gründen verweigert werden konnte.

Eine Schwäche besteht in der hohen Alterspezifität der Stichprobe (18-22 Jahre). Da die Personen das Risikoalter für die Entwicklung einer Psychose, was bei etwa 25 Jahren liegt, noch nicht vollständig überschritten haben, kann sich die Schichtung der Stichprobe bezüglich der Symptombelastung mit zunehmendem Alter noch ändern. Daher konnte die Frage der prädiktiven Validität unseres Screenings nicht restlos beantwortet werden. Dies mündet in eine weitere Limitation, welche das querschnittliche Design der Studien betrifft. Obwohl ein „quasi-längsschnittliches“ Design mit der Untersuchung chronologisch vorgelagerter Faktoren in Studie 3 zumindest simuliert wurde, konnten keine eindeutigen Kausalaussagen getroffen werden. Letztlich ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse insofern eingeschränkt, als eine rein männliche Stichprobe erhoben wurde.

Eine spezifische Schwäche der Studien 1 und 2 lag in der Operationalisierung psychiatrischer Vulnerabilität anhand des SCL-90-R. Unser Kriterium basierte ebenfalls auf Selbstreportdaten und wurde gleichzeitig mit der Testung des SPro erhoben. Bei einem zweistufigen Screening sollte in der Absicherungsphase der positiv-gescreenten Fälle ein möglichst valides Verfahren verwendet werden, wie z.B. ein klinisches Interview (Morvan, et al., 2008). Die von uns verwendete Operationalisierung hat sich jedoch schon in verschiedenen Studien als empirisch valide bestätigt (z.B. Elsenbruch, et al., 2006; Haas, Spendlove, Silver, & Holmberg, 1999)). Darüber hinaus war die Performanz des SPro hinsichtlich der Prädiktion eines erhöhten Psychoserisikos anhand des SCL-90-R (Studie 2) vergleichbar mit einer klinischen Studie, welche den Risikostatus anhand der ARMS-Kriterien operationalisierte (Kammermann, et al., 2009). Der letzte Schritt dieser Testreihe, die Vorhersage späterer Ausfälle aus dem Militärdienst aufgrund psychotischer Erkrankungen durch den SPro ist derzeit in Arbeit (Müller, Vetter, Stieglitz, Frey, & Riecher-Rossler, in Vorbereitung). Aufgrund zeitlicher Verschiebungen von bis zu sechs Jahren zwischen Rekrutierung und Dienstbeginn wurde abgewartet, bis die Mehrheit der Stellungspflichtigen ihren Dienst angetreten hat.

Eine Schwäche der Studie 3 war die sehr allgemeine gehaltene Diagnosestellung durch die Militärärzte. Die klinischen Abklärungen waren weniger wissenschaftlich als vielmehr praktisch intendiert und wurden somit in breiten Kategorien vollzogen, was mit erheblichem Informationsverlust verbunden ist. Für die Analyse wäre es von Vorteil, wenn z.B. Psychosen mit und ohne affektiven Anteilen getrennt untersucht oder affektive Störungen in feinere (hierarchisch abgestufte) Kategorien von unipolaren und bipolaren affektiven Störungen

unterteilt werden könnten. Diese Information war anhand des groben militärisch-psychiatrischen Diagnose-Schlüssels „nosologia militaris“ (NM) nicht zugänglich. Andererseits decken sich die von uns gefundenen Prävalenzraten psychotischer Erkrankungen mit denen einer vergleichbaren Studie an israelischen Rekruten, was ein Hinweis auf die Validität unserer Daten ist (Weiser, et al., 2004).

Eine detailliertere Diskussion der Stärken und Limitationen findet sich darüber hinaus in den jeweiligen Artikeln.

6.4 Ergänzende Implikation für die Früherkennung

Im Rahmen einer effizienten Frühintervention bei psychiatrischen Krankheiten ist es wichtig, dass Rekruten, welche aufgrund psychischer Belastungen ausgemustert werden bzw. nachträglich aus dem Dienst ausscheiden, im zivilen Rahmen auch tatsächlich Hilfe in Anspruch nehmen bzw. sich einer weiteren Abklärung unterziehen. Da der Medizinische Dienst des Schweizer Militärs keine systematische Nacherfassung betreibt, sondern diesbezüglich nur Empfehlungen abgibt, sind entsprechende Informationen nicht verfügbar (Boss, et al., 2003). Studien haben jedoch belegt, dass sowohl in Militär- als auch Allgemeinbevölkerungs-Stichproben maximal die Hälfte aller Menschen (23-52%) mit psychischen Belastungen auch tatsächlich selbständig Hilfe aufsucht (Hoge, et al., 2004; Wang, 2006). Trotz vorhandener Einsicht in die eigenen Probleme und grundsätzlich positiver Einstellung gegenüber entsprechenden Gesundheitsdiensten hat sich dabei besonders die Angst vor einer möglichen Stigmatisierung als potentielle Barriere gezeigt (Hoge, et al., 2004). Ein Vergleich zwischen Nationen mit und ohne militärischem Screening ergab in diesem Zusammenhang, dass allein die Implementierung eines Screenings das allgemeine Bewusstsein für psychische Gesundheit fördert und somit auch die individuelle Bereitschaft erhöht, professionelle Hilfe in Anspruch zu nehmen (Milliken, Auchterlonie, & Hoge, 2007). In einer qualitativen Befragung beim britischen Militär, welches kein Screening implementiert hat, zeigten sich vor allem mangelndes Vertrauen und die damit verbundene Angst vor einer möglichen Stigmatisierung innerhalb des militärischen Umfeldes (z.B. Verweigerung von Beförderung) als Hauptbarrieren zur Offenlegung psychischer Probleme (French, Rona, Jones, & Wessely, 2004). Auch eine US-Militär-Studie kam zu dem Schluss, dass gerade Personen mit psychischen Belastungen bis zu dreimal häufiger aufgrund von Karriereängsten eine professionelle Hilfe ablehnen (Hoge, et al., 2004). In Reaktion auf solche Befunde implementierte das US-Militär eine Reihe von entsprechenden Psychoedukations-Programmen unter dem Namen „Battlemind“ mit dem Ziel,

wahrgenommene Stigmatisierung und Barrieren bezüglich professioneller Hilfe zu abzubauen (Walter Reed Army Institute of Research, 2012). Erste Ergebnisse zeigten, dass dieses Programm den erwünschten Effekt zeigt (Warner, Appenzeller, Mullen, Warner, & Grieger, 2008).

7. ALLGEMEINE SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Ergebnisse legen nahe, dass es möglich ist, durch die Implementierung eines standardisierten Massen-Screenings effektiv psychisch belastete Personen bzw. solche mit erhöhtem Risiko zur weiteren Abklärung herauszufiltern. Dieses Vorgehen bietet somit einen Beitrag zur Früherkennung von undiagnostizierten bzw. unentdeckten psychischen Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung. Da neue Stellungspflichtige dieses Screening einmalig vor Beginn ihres Militärdienstes durchlaufen, bietet es jedoch nur eine Momentaufnahme ihrer aktuellen psychischen Verfassung. Inwieweit sich auf diese Weise tatsächlich potentielle Ausfälle erkennen lassen ist noch unklar. Um einen zuverlässigen Beweis über die Effektivität eines solchen Verfahrens zu erbringen, müssten positiv-gescreente Personen längsschnittlich nachverfolgt werden, beispielsweise während oder nach dem Militärdienst bzw. während der obligatorischen jährlichen Wiederholungskurse. Nur so liesse sich evaluieren, ob die berichteten Symptome bzw. beobachteten Auffälligkeiten eventuell nur Ausdruck einer allgemeinen Psychopathologie sein könnten, welche spontan zurückgehen könnte, ohne sich in einer klinisch relevanten psychischen Störung zu manifestieren (Schultze-Lutter, 2000). Analysen nachfolgender Ausfälle durch psychische Probleme bereits gescreenter Rekruten-Kohorten der Jahrgänge 2003-2006 sind derzeit jedoch in Arbeit (Müller, et al., in Vorbereitung). Auf diese Weise wird es auch möglich sein, die prädiktive Validität des SPro bzw. anderer Testteile wie z.B. die kognitiven Testungen bei nicht-klinischen Stichproben an einem Gold-Standard zu evaluieren.

Obwohl es bisher erst wenige vergleichbare Programme gibt, konnten bisherige Studien den Nachweis erbringen, dass sich die Einführung von Screeningprogrammen, vor allem bei aktiven Truppen, nachhaltig als zuverlässig erwiesen haben (Rona, Hyams, & Wessely, 2005). Soweit bekannt, ist das Screeningprogramm des Schweizer Militärs im deutschsprachigen Raum bisher die Ausnahme. In der deutschen Bundeswehr werden zwar psychologische Testungen für Selektionszwecke durchgeführt, jedoch ist die Abklärung psychischer Gesundheit auf ein ausführliches Drogenscreening während der Musterungsuntersuchung beschränkt (Deutsche Bundeswehr, 2012). Lediglich Rückkehrer von Einsätzen in Krisengebieten durchlaufen ein ausführliches Trauma-Stress-Screening (Bering & Fischer, 2005), wobei hier jedoch auf eine Erfassung von Baselinedaten (vor dem Einsatz) verzichtet wird.

Generell lässt sich jedoch sagen, dass solche Programme eine Messung und Quantifizierung von psychischer Gesundheit einer ganzen Bevölkerungsschicht ermöglichen und somit auch einen wichtigen Rahmen für die Weiterentwicklung von Messinstrumenten bieten. Aufgrund der Ergebnisse vorliegender Studien wurden die psychiatrischen Testbatterien des Schweizer Militärs ab dem Jahr 2009 bereits modifiziert. Darüber hinaus wäre es von grossem Nutzen, wenn im Rahmen des Screenings gezielte Psychoedukationsmassnahmen stattfänden, die ein kollektives Bewusstsein für psychische Gesundheit entwickeln würden, um die Angst vor sozialer Stigmatisierung und damit verbundene Barrieren für Hilfesuchende abzubauen. Früherkennungsprogramme (über den militär-spezifischen Selektionsanspruch hinaus) sind nur dann sinnvoll und ökonomisch vertretbar, wenn sie dazu verhelfen, spezifische Interventionen rechtzeitig einzuleiten.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- Addington, J., & Heinssen, R. (2012). Prediction and prevention of psychosis in youth at clinical high risk. *Annu Rev Clin Psychol*, 8, 269-289.
- Amminger, G. P., Schlogelhofer, M., Lehner, T., Looser Ott, S., Friedrich, M. H., & Aschauer, H. N. (2000). Premorbid performance IQ deficit in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 102(6), 414-422.
- Bering, R., & Fischer, G. (2005). Kölner Risiko Index (KRI). In B. Strauss & J. Schuhmacher (Eds.), *Klinische Interviews und Ratingskalen* (pp. 216-221). Göttingen: Hogrefe.
- Boss, P., Vetter, S., Frey, F., & Lupi, G. (2003). Rekrutierung XXI - 2. Teil: Die medizinisch-psychologischen und die psychologischen Testserien und Untersuchungen an der Rekrutierung XXI. Datenschutz. *Schweizerische Ärztezeitung*, 84, 623-627.
- Cardona, R. A., & Ritchie, E. C. (2007). U.S. military enlisted accession mental health screening: history and current practice. *Mil Med*, 172(1), 31-35.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd Edition. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Demarchi, C., Bohanna, I., Baune, B. T., & Clough, A. R. (2012). Detecting psychotic symptoms in Indigenous populations: A review of available assessment tools. *Schizophr Res*, 139(1-3), 136-143.
- Derogatis, L. R. (1977). *SCL-90-R, administration, scoring & procedures manual-I for the R(evised) version*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University School of Medicine.
- Deutsche Bundeswehr (2012). Suchtprävention Bundeswehr. Retrieved 20. August 2012: [http://www.suchtpraevention.bundeswehr.de/portal/a/suchtpraev/!ut/p/c4/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP3I5EyrpHK94uyk-OLS5IySgqLE1DK9pNK8INTi8tSMir3c1JTM-MTiAv2CbEdFAIEn_cE/!](http://www.suchtpraevention.bundeswehr.de/portal/a/suchtpraev/!ut/p/c4/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP3I5EyrpHK94uyk-OLS5IySgqLE1DK9pNK8INTi8tSMir3c1JTM-MTiAv2CbEdFAIEn_cE!/)
- Elsenbruch, S., Benson, S., Hahn, S., Tan, S., Mann, K., Pleger, K., et al. (2006). Determinants of emotional distress in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 21(4), 1092-1099.
- Foppa, N., Roduner, K., & Oberwiler, A. (1997). Die Konstruktvalidität des Test 95. Abteilung Angewandte Psychologie der Universität, Zürich.
- Franke, G. H. (2002). *SCL-90-R. Die Symptom-Checkliste von Derogatis - Deutsche Version - Manual* (2nd, revised ed.). Göttingen: Beltz.
- French, C., Rona, R. J., Jones, M., & Wessely, S. (2004). Screening for physical and psychological illness in the British Armed Forces: II: Barriers to screening--learning from the opinions of Service personnel. *J Med Screen*, 11(3), 153-157.
- Frey, F., Huber, R., & Lupi, G. (2003). Rekrutierung XXI: Der medizinische Teil der Rekrutierung XXI. Übersicht und aktueller Stand dieses Projektes. Einbezug der Zivilärzte *Schweizerische Ärztezeitung*, 84, 341-345.
- Frommann, I., Pukrop, R., Brinkmeyer, J., Bechdorf, A., Ruhrmann, S., Berning, J., et al. (2011). Neuropsychological profiles in different at-risk states of psychosis: executive control impairment in the early--and additional memory dysfunction in the late--prodromal state. *Schizophr Bull*, 37(4), 861-873.
- Gubata, M. E., Oetting, A. A., Weber, N. S., Feng, X., Cowan, D. N., & Niebuhr, D. W. (2012). A noncognitive temperament test to predict risk of mental disorders and attrition in U.S. Army recruits. *Mil Med*, 177(4), 374-379.

- Gunnell, D., Harrison, G., Rasmussen, F., Fouskakis, D., & Tynelius, P. (2002). Associations between premorbid intellectual performance, early-life exposures and early-onset schizophrenia. Cohort study. *Br J Psychiatry*, 181, 298-305.
- Haas, L. J., Spendlove, D. C., Silver, M. P., & Holmberg, T. C. (1999). Psychopathology and emotional distress among older high-utilizing health maintenance organization patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 54(11), M577-582.
- Hafner, H., Riecher-Rossler, A., Hambrecht, M., Maurer, K., Meissner, S., Schmidtke, A., et al. (1992). IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophr Res*, 6(3), 209-223.
- Heinimaa, M., Salokangas, R. K., Ristkari, T., Plathin, M., Huttunen, J., Ilonen, T., et al. (2003). PROD-screen--a screen for prodromal symptoms of psychosis. *Int J Methods Psychiatr Res*, 12(2), 92-104.
- Hoge, C. W., Castro, C. A., Messer, S. C., McGurk, D., Cotting, D. I., & Koffman, R. L. (2004). Combat duty in Iraq and Afghanistan, mental health problems, and barriers to care. *N Engl J Med*, 351(1), 13-22.
- Huber, R. (1999). *Test 95. Von der Planung bis zur Einführung eines Kurzintelligenztests*. Bern: Lang.
- Isohanni, M., Murray, G. K., Jokelainen, J., Croudace, T., & Jones, P. B. (2004). The persistence of developmental markers in childhood and adolescence and risk for schizophrenic psychoses in adult life. A 34-year follow-up of the Northern Finland 1966 birth cohort. *Schizophr Res*, 71(2-3), 213-225.
- Jäger, A. O. (1982). Mehrmodale Klassifikation von Intelligenzleistungen: Experimentell kontrollierte Weiterentwicklung eines deskriptiven Intelligenzstrukturmodells. *Diagnostica*, 28(3), 195-225.
- Johns, L. C., Cannon, M., Singleton, N., Murray, R. M., Farrell, M., Brugha, T., et al. (2004). Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in the British population. *Br J Psychiatry*, 185, 298-305.
- Johns, L. C., & van Os, J. (2001). The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clin Psychol Rev*, 21(8), 1125-1141.
- Kammermann, J., Stieglitz, R. D., & Riecher-Rossler, A. (2009). ["Self-screen prodrome"--self-rating for the early detection of mental disorders and psychoses]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 77(5), 278-284.
- Kendler, K. S., Gallagher, T. J., Abelson, J. M., & Kessler, R. C. (1996). Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a US community sample. The National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 53(11), 1022-1031.
- Klosterkotter, J. (2008). Indicated prevention of schizophrenia. *Dtsch Arztebl Int*, 105(30), 532-539.
- Konnopka, A., Klingberg, S., Wittorf, A., & König, H. H. (2009). [The cost of schizophrenia in Germany: a systematic review of the literature]. *Psychiatr Praxis*, 36(5), 211-218.
- Loewy, R. L., Bearden, C. E., Johnson, J. K., Raine, A., & Cannon, T. D. (2005). The prodromal questionnaire (PQ): preliminary validation of a self-report screening measure for prodromal and psychotic syndromes. *Schizophr Res*, 77(2-3), 141-149.
- Loewy, R. L., Pearson, R., Vinogradov, S., Bearden, C. E., & Cannon, T. D. (2011). Psychosis risk screening with the Prodromal Questionnaire--brief version (PQ-B). *Schizophr Res*, 129(1), 42-46.
- Maaz, A., Winter, M., & Kuhlmei, A. (2007). Der Wandel des Krankheitspanoramas und die Bedeutung chronischer Erkrankungen (Epidemiologie, Kosten) *Chronische Krankheiten : Zahlen, Daten, Analysen aus allen Branchen der Wirtschaft ; [betriebliche Strategien zur Gesundheitsförderung, Prävention und Wiedereingliederung]* (pp. 5-23). Heidelberg: Springer Medizin.

- Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A., Drake, R., Jones, P., & Croudace, T. (2005). Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*, 62(9), 975-983.
- Mass, R., Haasen, C., & Borgart, E. J. (2005). Abnormal subjective experiences of schizophrenia: evaluation of the Eppendorf Schizophrenia Inventory. *Psychiatry Res*, 135(2), 91-101.
- Matheson, S. L., Shepherd, A. M., Laurens, K. R., & Carr, V. J. (2011). A systematic meta-review grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia. *Schizophr Res*, 133(1-3), 133-142.
- Mihalopoulos, C., Harris, M., Henry, L., Harrigan, S., & McGorry, P. (2009). Is early intervention in psychosis cost-effective over the long term? *Schizophr Bull*, 35(5), 909-918.
- Miller, T. J., Cicchetti, D., Markovich, P. J., McGlashan, T. H., & Woods, S. W. (2004). The SIPS screen: a brief self-report screen to detect the schizophrenia prodrome. *Schizophr Res*, 70 (suppl.), 78.
- Milliken, C. S., Auchterlonie, J. L., & Hoge, C. W. (2007). Longitudinal assessment of mental health problems among active and reserve component soldiers returning from the Iraq war. *JAMA*, 298(18), 2141-2148.
- Morvan, J., Coste, J., Roux, C. H., Euler-Ziegler, L., Saraux, A., & Guillemin, F. (2008). Prevalence in two-phase surveys: accuracy of screening procedure and corrected estimates. *Ann Epidemiol*, 18(4), 261-269.
- Mossaheb, N., & Amminger, G. P. (2011). Früherkennung und Frühintervention bei Psychosen. *J Neurol Neurochir Psychiatr*, 12(3), 294-298.
- Müller, M., Riecher, A., Kammermann, J., Stieglitz, R. D., Stettbacher, A., & Vetter, S. (2009). Prediction of caseness for mental pathology in Swiss conscripts: the Self-Screen Prodrome. *Mil Med*, 174(12), 1270-1275.
- Müller, M., Vetter, S., Buchli-Kammermann, J., Stieglitz, R. D., Stettbacher, A., & Riecher-Rossler, A. (2010). The Self-screen-Prodrome as a short screening tool for pre-psychotic states. *Schizophr Res*, 123(2-3), 217-224.
- Müller, M., Vetter, S., Stieglitz, R. D., Frey, F., & Riecher-Rossler, A. (in Vorbereitung). Prediction of military service attrition due to mental health problems.
- Müller, M., Vetter, S., Weiser, M., Frey, F., Ajdacic-Gross, V., Stieglitz, R. D., et al. (2012). *Precursors of cognitive impairments in psychotic disorders: a population-based study*. Unveröffentlichtes Manuskript.
- O'Toole, B. I. (2000). Screening for low prevalence disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 34 Suppl, S39-46.
- Olsen, K. A., & Rosenbaum, B. (2006). Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: assessment instruments. *Acta Psychiatr Scand*, 113(4), 273-282.
- Ord, L. M., Myles-Worsley, M., Blailes, F., & Ngiralmu, H. (2004). Screening for prodromal adolescents in an isolated high-risk population. *Schizophr Res*, 71(2-3), 507-508.
- Perkins, D. O., Gu, H., Boteva, K., & Lieberman, J. A. (2005). Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 162(10), 1785-1804.
- Pickles, A., Dunn, G., & Vazquez-Barquero, J. L. (1995). Screening for stratification in two-phase ('two-stage') epidemiological surveys. *Stat Methods Med Res*, 4(1), 73-89.
- Reichenberg, A., Weiser, M., Caspi, A., Knobler, H. Y., Lubin, G., Harvey, P. D., et al. (2006). Premorbid intellectual functioning and risk of schizophrenia and spectrum disorders. *J Clin Exp Neuropsychol*, 28(2), 193-207.
- Riecher-Rossler, A., Aston, J., Ventura, J., Merlo, M., Borgwardt, S., Gschwandtner, U., et al. (2008). [The Basel Screening Instrument for Psychosis (BSIP): development, structure, reliability and validity]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 76(4), 207-216.

- Riecher-Rossler, A., Gschwandtner, U., Aston, J., Borgwardt, S., Drewe, M., Fuhr, P., et al. (2007). The Basel early-detection-of-psychosis (FEPSY)-study--design and preliminary results. *Acta Psychiatr Scand*, 115(2), 114-125.
- Rona, R. J., Hyams, K. C., & Wessely, S. (2005). Screening for psychological illness in military personnel. *JAMA*, 293(10), 1257-1260.
- Rossler, W., Hengartner, M. P., Ajdacic-Gross, V., Haker, H., Gamma, A., & Angst, J. (2011). Sub-clinical psychosis symptoms in young adults are risk factors for subsequent common mental disorders. *Schizophr Res*, 131(1-3), 18-23.
- Rossler, W., Salize, H. J., van Os, J., & Riecher-Rossler, A. (2005). Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*, 15(4), 399-409.
- Salize, H. J. (2001). [Costs of schizophrenia - what we know (not)?]. *Psychiatr Prax*, 28 Suppl 1, S21-28.
- Salokangas, R. K., & McGlashan, T. H. (2008). Early detection and intervention of psychosis. A review. *Nord J Psychiatry*, 62(2), 92-105.
- Schultze-Lutter, F. (2000). *Früherkennung der Schizophrenie anhand subjektiver Beschwerdeschilderungen: ein methodenkritischer Vergleich der Vorhersageleistung nonparametrischer statistischer und alternativer Verfahren zur Generierung von Vorhersagemodellen*. Unpublished manuscript.
- StataCorp (2007). Stata Statistical Software (Version Release 10). College Station, TX: StataCorp.
- Statistisches Bundesamt (2009). *Gesundheitsberichtserstattung des Bundes*.
- Subramaniam, M., Verma, S., Cheok, C., Lee, I. M., Wong, J., & Chong, S. A. (2012). Prevalence and correlates of psychotic symptoms among Asian males. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 47(1), 137-144.
- Walter Reed Army Institute of Research (2012). Battlemind Training. Retrieved 10. August 2012: <http://battlemind.org/>
- Wang, J. (2006). Perceived barriers to mental health service use among individuals with mental disorders in the Canadian general population. *Med Care*, 44(2), 192-195.
- Warner, C. H., Appenzeller, G. N., Mullen, K., Warner, C. M., & Grieger, T. (2008). Soldier attitudes toward mental health screening and seeking care upon return from combat. *Mil Med*, 173(6), 563-569.
- Weiser, M., Knobler, H., Lubin, G., Nahon, D., Kravitz, E., Caspi, A., et al. (2004). Body mass index and future schizophrenia in Israeli male adolescents. *J Clin Psychiatry*, 65(11), 1546-1549.
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jonsson, B., et al. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, 21(9), 655-679.
- Yung, A. R., & McGorry, P. D. (1996). The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull*, 22(2), 353-370.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., McGorry, P. D., McFarlane, C. A., Francey, S., Harrigan, S., et al. (1998). Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*, 172(33), 14-20.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., & McGorry, P. D. (2004). Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res*, 67(2-3), 131-142.

9. ANHANGSVERZEICHNIS

- **Artikel 1:** Müller, M., Riecher, A., Kammermann, J., Stieglitz, R. D., A - 1
Stettbacher, A., & Vetter, S. (2009). Prediction of caseness for mental
pathology in Swiss conscripts: the Self-Screen Prodrome. *Mil Med*, 174(12),
1270-1275.
- **Artikel 2:** Müller, M., Vetter, S., Buchli-Kammermann, J., Stieglitz, R. D., A - 2
Stettbacher, A., & Riecher-Rossler, A. (2010). The Self-Screen-Prodrome as
a short screening tool for pre-psychotic states. *Schizophr Res*, 123(2-3), 217-
224.
- **Artikel 3:** Müller, M., Vetter, S., Weiser, M., Frey, F., Ajdacic-Gross, V., A - 3
Stieglitz, R. D., et al. (2012). Precursors of cognitive impairments in
psychotic disorders: a population-based study. Unveröffentlichtes
Manuskript.

Anhang A - 1

Artikel 1: Prediction of caseness for mental pathology in Swiss conscripts: the Self-Screen
Prodrome

Prediction of Caseness for Mental Pathology in Swiss Conscripts: The Self-Screen Prodrome

Mario Mueller, MSc*; Anita Riecher, MD†; Jacqueline Kammermann, MSc‡;
Rolf D. Stieglitz, PhD, MSc‡; Maj Gen Andreas Stettbacher‡; Maj Stefan Vetter*

ABSTRACT Background: Basic military training (BMT) is an environment of higher stress levels than are encountered in civilian life. It may trigger mental disorders in predisposed individuals. To reduce BMT attrition because of mental problems a psychiatric assessment is part of the Swiss recruitment process. An initial screening survey that identifies vulnerable individuals will be useful to save both cost and effort when dealing with large populations, such as military draftees. Aims of this investigation are to verify the psychometric properties of the Self-Screen Prodrome (SPro), a newly developed, short screening tool for psychopathology, and to validate it against the Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R), a well-established self-assessment instrument. Method: A sample of 12,380 male conscripts from the year 2003 were administered both the SPro and the SCL-90-R. Vulnerability was operationalized using the “caseness” definition of the SCL-90-R. Results: Factor analysis demonstrated unidimensional scaling of the SPro, and this was supported by high internal reliability. Scores of nine or more symptoms on the SPro scale were found to successfully discriminate between SCL-90-R positive and negative cases. It is thus an adequate measure of general psychopathology (caseness). The association of $\rho = 0.77$ between the SPro and the SCL-90-R Global Severity Index (GSI) clearly supports concurrent validity. Our data also demonstrated that the SPro can distinguish individuals with self-reported mental health problems from those with no or few reported symptoms (cutoff ≥ 9 ; sensitivity 89.3%; specificity 84.9%; AUC 0.942; CI 95% 0.935–0.948). Conclusion: Though replication and further research are needed, the SPro scale may currently be a useful screening tool for initial screening in a two-stage process of early detection of psychopathology.

INTRODUCTION

Despite intensive research efforts concerning risk factors of mental disorders, so far, causalities have not been clarified completely. Theoretical considerations include a vast spectrum of different models ranging from reductionistic single factor perspectives including genetics, biological, or psychosocial stressors, and up to complex multimodal conceptions.^{1–5} However, it can be assumed that exposure to stress plays a crucial role in the pathogenesis of psychiatric disorders. Serving in the armed forces is supposed to be a stressor, independent of other vulnerability factors such as genetic risk or earlier adverse life events.⁶ Nevertheless, the impact of such stressors on mental health strongly depends on a person's vulnerability. During basic military training (BMT), recruits or trainees experience higher stress levels than during their civilian life beforehand. At the same time, they are exposed to an increased need of physiological and psychosocial adaptation whereas their habituated coping strategies, such as freely selectable social environments, will not be accessible or protective enough to deal with the distress generated by BMT. Underlying psychiatric disorders or at least increased vulnerability in such conditions might lead to

an exacerbation of previously existing symptoms.⁷ Hageman and colleagues⁶ re-evaluated 399 conscripts with a psychiatric diagnosis and a matched healthy control group 10 years after duty. Whereas 24% of the former were still diagnosed in the ICD-10 classification system, only 4% of formerly healthy subjects developed psychopathology during this period. The research group concluded that stress-related mental reactions as well as pre-existing subliminal symptoms strongly predispose later psychopathology under military conditions. Thus, mental pathology during BMT represents an important risk for the individual itself, the troop, and possibly uninvolved others. By early detection of potentially vulnerable persons, such risk might be reduced. The challenge is to identify individuals who are at risk for developing psychiatric disorders before basic training to decrease decompensation rates during and after service. A highly structured and organized setting, such as the military recruitment of conscripts, provides the best opportunity for reaching and examining entire male cohorts in the concerned age group. The onset of most psychiatric diseases, such as a psychosis, normally occurs before the age of 20⁸ so that early detection should apply in late adolescence. The medical examination, as conducted by the Swiss armed forces, enables the investigation of a population, which is highly vulnerable to mental disorders. To discover all male subjects who are at risk or even those who are symptomatic, standardized clinical examinations by experts are required. However, such a comprehensive examination of about 28,000 persons every year by structured face-to-face interviews would easily go beyond the scope of available resources (e.g., time, money). A possible strategy could be the focus on individuals

*University of Zurich, Centre for Disaster and Military Psychiatry, Birchstrasse 3, 8057 Zurich, Switzerland.

†University of Basel, University Hospital Basel Psychiatric Outpatient Department, Petersgraben 4, 4031 Basel, Switzerland.

‡Medical Services of the Swiss Armed Forces, Worblentalstrasse 36, 3063 Ittigen bei, Bern, Switzerland.

This manuscript was received for review in December 2008. The revised manuscript was accepted for publication in July 2009.

with a higher risk or an increased vulnerability for developing psychiatric disorders to triage them for subsequent clinical examinations. A preselection via self-report—as a first step—could help simplify such a process.

Objectives

The advantages of a premilitary psychiatric screening prompted us to introduce the medical-psychological examination into the pre-existing procedure. Firstly, the investment and effort of a preselection via self-report is disproportionate to extensive screening procedures by clinical interviews (time, human resources, interviewer training, etc.). Secondly, in a way, preselection expenses help save costs because, once military training has started, each trainee's attrition generates costs of approximately 10,000 U.S. dollars. For this reason, we applied a self-report questionnaire that contains, among others, the "Self-Screen Prodrome" (SPro), developed by Riecher-Rossler and her team,⁹ as a new measure for psychological distress, along with the Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R,¹⁰ as an externally validated psychometric instrument. The SCL-90-R has proven successful as a measure for mental distress in a wide range of clinical as well as community-based research for more than 3 decades.¹¹⁻¹³ Although there is no generally accepted cutoff, the SCL-90-R was chosen for its excellence in identifying psychiatric caseness.^{14,15} In the current study, we defined caseness as suggested by Derogatis;¹⁰ for a description please see Methods section of this article). However, in preselection screening designs, especially in settings with large samples, the SCL-90-R is highly disadvantageous (e.g., time consuming and licensing rights). To overcome such disadvantages of future examinations, it merely serves as a reference tool for the still outstanding validation of the much shorter and freely available SPro scale (approximately one-third as long as the SCL-90-R). The SPro has shown high predictive value (85% sensitivity and 91% specificity) in a controlled clinical trial, discriminating between mixed psychiatric inpatients and healthy controls.⁹

Summarizing the above, the aim of this study is to examine the psychometric properties of the SPro in a population of Swiss conscripts, primarily by assessing concurrent validity with an overall symptom impact based on the SCL-90-R. Our main interest is to answer the question of whether the SPro is an adequate and equivalent but more economic tool to screen for psychopathology, as well as whether it can identify individuals who are at risk, i.e., more vulnerable for developing subsequent mental illness.

METHODS

Sample and Procedure

Switzerland has a general conscription for all male citizens. This means that regardless of whether a Swiss man will eventually serve in the army or not, he is obligated by the constitution to attend military recruitment as well as undergo the relevant examinations. These premilitary examinations are

normally conducted when the potential conscript is between 18 and 22 years old. The examination takes a total of 3 days and comprises, among other features, a basic psychiatric screening session via electronic survey to identify individuals with psychological distress and/or those who are at risk for developing mental disorders before they enter basic military training. This project of the medical department of the Swiss armed forces was undertaken in collaboration with the universities of Zurich and Basel. The screening sessions were introduced and supervised by military test psychologists.

The data basis investigated in this study was the first wave of screenings after the implementation of the procedure in 2003. Because of a stepwise opening of new recruitment infrastructures in Switzerland in this year, only half of the total number of conscripts in 2003 underwent this psychiatric screening session. From a final total of 12,535 data records, 46 erroneous or damaged were excluded from subsequent analyses in favor of better representativeness; data from the 109 female conscripts were excluded as well. Accordingly, 12,380 records of Swiss males, with an average age of 19 years ($M = 18.76$, $SD = 0.88$, $min = 17$, $max = 26$), were analyzed for the current study.

Materials

The test battery used in this examination asked about various psychosocial and behavioral aspects of health as well as psychopathology. Most questions were well validated through international research fields assessing the following areas: social background and support, personal resource factors (e.g., education), stress factors (e.g., life events and daily hassles), family and own history of health, and various symptom checklists. The following instruments were selected for our special concerns: the Self-Screen Prodrome (SPro)⁹ and the German version of the Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R).¹⁶

The SPro is a self-report questionnaire designed for use as a psychiatric instrument, originally developed in a study for early detection of psychosis (*FrühErkennung von PSYchosen, FEPSY*).¹⁷ The SPro consists of 32 items covering early signs and risk indicators of potential psychosis and other mental disorders based on literature research. The dichotomous items are scored with 0 ("not true") and 1 ("true") and capture persistent changes in different functions, which first occurred in previous years. Items 1–24 cover psychopathological changes through unspecific positive and negative symptoms. Items 24–29 refer to the functioning level regarding work, education, and relationships. Items 30–32 clarify possible risk factors of mental disorders, including genetic risk and substance use.

The presence of psychological distress was defined by using the SCL-90-R caseness criteria. The SCL-90-R is a self-rating scale for assessing general psychopathology as well as particular pathology. The instrument is composed of 90 items of which 83 represent nine subscales: somatization (SOM), obsessive-compulsive (O-C), interpersonal sensitivity (INT), depression (DEP), anxiety (ANX), hostility (HOS), phobic anxiety (PHOB), paranoid ideation (PAR), and psychoticism (PSY). For separate interpretation, there are 7 remaining additional

items referring to disturbances in sleeping and eating behavior.^{10,16} For every single item individually, experienced distress can be reported with the help of a 5-stage Likert scale ranging from “not at all” to “extremely.” By means of the subscore, patterns of different symptom clusters can be obtained or the total score can be used as an indicator of general psychiatric distress. However, the assessment of caseness using the SCL-90-R may not correspond precisely to the state-of-the-art methodology in operationalizing mental health states, but rather refers to what we understand as unspecific pathology as it appears in the antecedents of psychiatric disorders. Therefore, the SCL-90-R provides different caseness definitions. Based on the purpose of a special investigation, the SCL-90-R total score can be suggested as a reasonable measure for an overall symptom impact, such as present in a broader array of mental disorders, or in prodromal stages. For a more specific focus on syndrome-related characteristics, such as present in psychosis, SCL-90-R subscales might be more appropriate. A person will be assigned as a case by being above (or equal to) a cutoff of 63 in the *t*-transformed SCL-90-R total score (Global Severity Index, GSI) or by being within at least two of its subscales scores. In our study, we exclusively used the GSI definition which, based on statistical parameters, appeared the most appropriate for our purposes (see Results section).

Statistical Analyses

Group proportions are given in percentages and common descriptive statistics (mean, SD) were calculated for continuous variables. Because of non-normal distributions in SPro scores, results are further expressed as medians and ranges (interquartile range, IQR), and a probability value less than 0.05 is regarded as significant. The nonparametric Wilcoxon rank sum test was used for comparisons between two subgroups. Spearman's rank correlation coefficients were calculated as a measure of linear associations between continuous but not normally distributed variables. The factorial validity of the SPro was estimated by a principle components analysis. As a measure of reliability, the internal consistency of the SPro scale was estimated by calculating Cronbach's α .

Being in a state of mental risk was operationalized meeting the SCL-90-R caseness definition criteria as described above. Subjects suspected of simulation were excluded using malinger exclusion criterion.¹⁶

Next, a receiver operating characteristic (ROC)¹⁸ analysis was used to assess the prognostic power of the SPro against the binary criterion of SCL-90-R caseness. The ROC curve plots the true positive against the false positive rate for the different cutoff points of the test. Under consideration of an adequate tradeoff between sensitivity and specificity, an optimal cutoff score for the indication of psychological distress measured by SPro has to be chosen. Sensitivity indicates the proportion of accurately selected, high-risk persons by SPro scores of those previously classified as cases by the SCL-90-R. Analogously, specificity indicates the proportion of at-risk persons in the subsample of noncases. The optimal cutoff point was defined as the threshold value with the maximal Youden's index.¹⁹ Accuracy and 95% confidence intervals were calculated according to Altman and Gardner.²⁰ Prevalence rates for caseness and noncaseness in SPro were quantified using this cutoff score for converting the quantitative information of the SPro into a binary.

All analyses were carried out in Stata version 9 for Macintosh.²¹

RESULTS

As displayed in Table I, the mean SPro sum scores in the selected sample was 5.61 (SD = 5.52) and the median 4.00 (IQR = 7.00). Significant but nonsubstantial correlations with age were found ($\rho = 0.06$; $p < 0.000$). In the first step, we were interested to find out whether personal characterization on a SPro total score is justifiable or whether the SPro is more of a multidimensional scale. Accordingly, independence was observed between the SPro items. The average intercorrelation was 0.20 (range 0.02–0.53) in the whole sample. A principle component analysis on all 32 SPro items produced a strong first unrotated factor, accounting for 23.29% of the variance, and six weaker factors fulfilling an eigenvalue criterion of >1 . The total variance explained by these 7 factors was 45.73%. Cattell's screen test suggested a unifactorial solution. Actually, in the components matrix, all 32 items show substantial loadings ($r > 0.30$) on the first unrotated factor, except items 28 ($r = 0.24$; “loss of job/dropping out of vocational training”) and 32 ($r = 0.06$; “genetic risk”) so that no subsequent rotation had to be performed. A total score of all SPro items including these 2 weak items, which have to be kept for diagnostic reasons, seems to be suggestive. For scale reliability of the SPro

TABLE I. Sample Distributions and Corresponding SPro Scores

| | | Sample Proportions (%) | SPro | |
|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--------------|--------------|
| | | | Mean (SD) | Median (IQR) |
| Malingering ^a (N = 595) | | 4.8 | 17.67 (6.12) | 19 (8) |
| | Caseness ^a (N = 712) | 6.0 | 14.56 (4.68) | 15 (7) |
| Valid cases | Noncaseness ^a (N = 11,073) | 94.0 | 4.39 (4.02) | 3 (5) |
| | Base Sample (N = 11,785) | 100.0 | 5.01 (4.73) | 4 (6) |
| Total Sample (N = 12,380) | | 100.0 | 5.61 (5.52) | 4 (7) |

SPro, Self-Screen Prodrome; SD, standard deviation; IQR, interquartile range.

^aDefinition based on SCL-90-R global score GSI.

items, Cronbach's α was calculated as a measure of internal consistency. A total α with 0.89 stands for a satisfactory reliability concerning this aspect.²² No item deletion would result in a serious change of internal consistency.

To assess whether the SPro is capable of recording a person's symptomatic impact, a definition of caseness versus noncaseness first has to be clarified. The SCL-90-R provides several caseness definitions,¹⁶ p. 25f). According to these operational definitions, a person is deemed to be psychologically distressed ("case") if the standardized GSI score and/or the standardized scores in at least two subscales are larger than or equal to 63. To determine the most applicable definition, Spearman rank correlations between the SPro total score and both the GSI score and all nine SCL-90-R subscale scores were performed. As displayed in Table II, the global score GSI is highly associated with the SPro total score ($\rho = 0.77$; $p < 0.000$), whereas the nine subscales show varying moderate-to-high coefficients. These important indicators of the SPro's construct validity reveal how unspecific and diffuse symptoms might be in prodromal phases of disorders. However, a general impact score seems to best reflect the measuring intention of the SPro. For this reason, the assignment of caseness was operationalized by the T-GSI ≥ 63 criteria.

Furthermore, Franke¹⁶ gives recommendations on the handling of possible simulations ("malingering"). She suggests the exclusion of persons with standardized SCL-90-R Positive Symptom Total (PST) scores $\geq M + 2$ SD (T-PST ≥ 70). According to this, subsequent analyses were done under the exclusion of potential malingerers to minimize simulation effects. Table I provides distributional results for cases, non-cases, and malingerers.

Prediction of Caseness by the SPro

A key question we set out to answer is whether the SPro is an adequate measure for predicting caseness, as defined by the SCL-90-R. According to Table I, individuals who fall in the SCL-90-R caseness category (median = 15; IQR = 7) apparently tend to have 5 times higher SPro scores than those who do not (median = 3; IQR = 5). The difference between these two defined samples could be statistically verified

TABLE II. Spearman's Rank Correlations of SCL-90-R Subscales and Its Total Score GSI with SPro Scores

| | SPro Total* |
|---------------------------|-------------|
| Somatization | 0.58 |
| Obsessive Compulsive | 0.67 |
| Interpersonal Sensitivity | 0.60 |
| Depression | 0.70 |
| Anxiety | 0.65 |
| Hostility | 0.62 |
| Phobic Anxiety | 0.50 |
| Paranoid Ideation | 0.63 |
| Psychoticism | 0.62 |
| GSI | 0.77 |

* $p < 0.001$

($W = 459557.5$; $p = 0.000$). The SPro median score in the sample selected for subsequent analyses is 4 (IQR = 6).

A receiver operating characteristic (ROC) analysis was plotted for the SPro items to predict SCL-90-R caseness versus noncaseness as states of classification (Fig. 1). The area under the ROC curve provides an evident basis for the SPro as a useful test (0.942; CI 95% 0.935–0.948). The best overall cutoff point, as suggested by Youden's index, was ≥ 9 , which is about equidistant to the mean score of the caseness (-1.19 SD) as well as of the noncaseness group ($+1.15$ SD). Using this cutoff score of 9 and more, good probabilities for identifying caseness (sensitivity = 89.3%) versus noncaseness (specificity = 84.9%) were found. Thus, 85.2% of subjects were classified correctly, compared to 10.7% of "true" cases, which were missed by the SPro, whereas about 15.1% of SCL-90-R noncases were falsely identified as being mentally distressed. A subsequent prevalence rate for subjects with a SPro score of ≥ 9 (i.e., SPro caseness) was 19.6% for the total sample, which is substantially larger than the proportion of SCL-90-R cases (6.0%). Table III provides a summary of diagnostic accuracy information.

DISCUSSION

Early detection of mental disorders is likely to enhance the evaluation and treatment process. Consequently, there is a

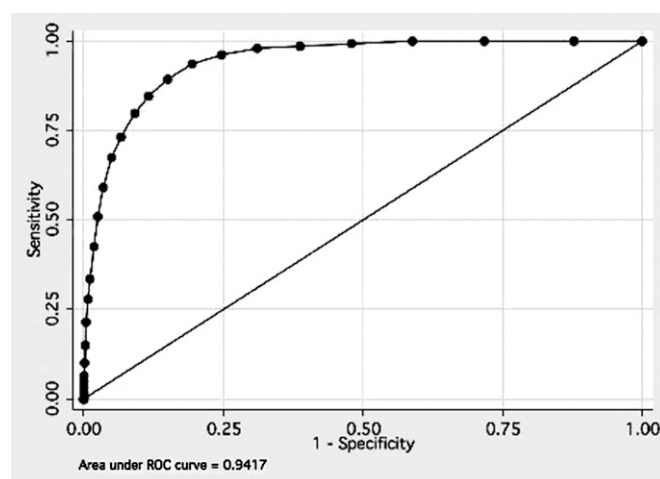


FIGURE 1. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve for the SPro scores as predictor of SCL-90-R caseness.

TABLE III. Prediction of SCL-90-R Caseness by SPro Scores

| | SPro No. |
|--|---------------------|
| AUC (CI 95%) | 0.942 (0.935–0.948) |
| Optimal Cutoff | ≥ 9 |
| Sensitivity | 89.3% |
| Specificity | 84.9% |
| Correct Classification | 85.2% |
| Prevalence of SPro Cases Using This Cutoff | 19.6% |

AUC, area under the curve; CI, confidence interval; no. caseness definition based on SCL-90-R global score GSI.

critical need for screening tools that are efficient yet effective in identifying them. We conducted this pilot study to develop and validate a psychiatric screening instrument, which can be used for mass examinations such as during basic psychiatric screenings in military settings. Although further research and replication is needed, the results of this first study suggest that the 32-item scale “SPro” may be useful as an initial screening for mental distress, even if the mental state is unknown. Of course, no such screening is a substitute for a clinical, mental health assessment. However, this type of pre-screening may be very cost and time effective, especially for large populations, in rapidly identifying individuals with high self-reported psychopathology for further clinical assessment. This kind of economy becomes obvious in several ways. First, the SPro is a very short scale, and is—compared to the SCL-90-R scale—only a third as long (32 versus 90 items), easily scored (“true”/“not true” versus the 5-point Likert scale in SCL-90-R), and minimally instructed. Thus, its application is highly practicable even in a short period of time and therefore less stressful for the subject. Furthermore, the annual number of conducted examinations is related to spates of license fees. It is intended that the SPro will be provided as an open source instrument.

Concerning its psychometric properties, the SPro has been shown in this sample to have good reliability and validity. A factor analysis yielded a unidimensional scaling of the SPro scale, which is supported by high internal reliabilities.

In this study, the SPro has been shown to be an adequate measure for general psychopathology (i.e., caseness), similar to the SCL-90-R Global Severity Index (GSI). The association of $\rho = 0.77$ between these two measures actually reaches a strength of alternate test forms,²³ which clearly supports concurrent validity. Moreover, our data have shown that the SPro can distinguish participants with self-reported mental health problems from those with no reported symptoms at all. Higher SPro scores were found to have higher probabilities for meeting the SCL-90-R caseness criteria. For our concerns it is of high interest to re-examine as many individuals as necessary to miss as few as possible. By using SCL-90-R caseness as a reference, a cutoff of 9 or more SPro points gave a correct classification in more than 85.2% of cases. With a sensitivity of 89.3% and a specificity of 84.9%, the SPro differentiates between individuals with higher symptom impact versus not, while minimizing the false negative rate (10.7%).

An important strength of this study is the extensiveness of the survey, i.e., covering almost all Swiss males mostly between the ages of 18 to 22. Although this sample represents an overall healthy population, the data provide the unique opportunity of evaluating the prevalence of mental health problems among an unbiased population of young males in Switzerland. However, one should be aware of interpreting the data as a source of fail-safe information about mental health. In light of conscription, it is possible that some of these individuals report their symptoms inaccurately to avoid military service. This point represents a serious limitation. However,

an adjustment for potential malingering allows for the minimization of this bias.¹⁶ A more in-depth investigation of this concern is reported elsewhere.²⁴ As a major limitation, the SPro has only been tested for validity in predicting general psychopathology as defined by the SCL-90-R caseness definition, but not regarding its validity for predicting actual psychiatric diagnosed cases. Our findings simply suggest that the SPro is appropriate to assess general psychopathology—a particular risk for specific syndromes, such as psychosis, could not be explained sufficiently on the basis of our data. The lack of objective valid criteria for the presence of pre-psychotic or other specific pathology remains a limitation, and should be the focus of continuative studies. However, a psychosis prodrome, for example, is defined by a broad variety of unspecific and diffuse symptoms, especially as it does not inevitably result in an actual psychosis. The course of a prodromal phase is multidirectional, i.e., it might lead to simple depression or actually to chronic manifestations of schizophrenia. The SCL-90-R caseness is operationalized by high distinctive symptom patterns and therefore comparable to a prodromal risk. Hanssen and colleagues,²⁵ for example, found a prevalence rate of 18% for psychotic symptoms in an unselected general population sample. This finding is similar to the caseness rates classified by the SPro in the current study (20%) considering the high selectivity of our sample concerning gender and age. There is empirical evidence that males have a higher risk for psychoses than females,²⁶ especially in late adolescence.⁸

Overall, the SPro shows promise as a cost-effective way to screen for mental health symptomatology, preliminary to detailed clinical assessments. Even in mass screenings the use of such short and practicable instruments contributes substantially to instant support as well as early intervention. The results of the current study further suggest that the SPro is specific enough for application in general population samples such as entire age cohorts. With an appropriate choice of cutoff, the SPro can be used as a semicontinuous predictor of caseness in Swiss conscripts. While it appears to be well in accordance with the concurrent self-rating scale SCL-90-R, its predictive validity concerning any clinical diagnoses has not yet been investigated. At present, we have initiated further outcome studies, which will provide more information on this issue.

REFERENCES

1. Beauchaine TP, et al: Ten good reasons to consider biological processes in prevention and intervention research. *Dev Psychopathol* 2008; 20(3): 745–74.
2. Parnas J: Risk factors in the development of schizophrenia: contributions from a study of children of schizophrenic mothers. *Dan Med Bull* 1986; 33(3): 127–33.
3. Plomin R, Owen MJ, McGuffin P: The genetic basis of complex human behaviors. *Science* 1994; 264(5166): 1733–9.
4. Rutter M: Environmentally mediated risks for psychopathology: research strategies and findings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44(1): 3–18.
5. Thapar A, et al: The contribution of gene-environment interaction to psychopathology. *Dev Psychopathol* 2007; 19(4): 989–1004.

6. Hageman I, Pinborg A, Andersen HS: Complaints of stress in young soldiers strongly predispose to psychiatric morbidity and mortality: Danish national cohort study with 10-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117(2): 148–55.
7. Stamm R, Buhler KE: Concepts of vulnerability of psychiatric diseases. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001; 69(7): 300–9.
8. Hafner H, et al: Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998; 24(1): 99–113.
9. Kammermann J, Stieglitz R-D, Riecher-Rossler A: Selbstscreen-Prodrom. Ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Früherkennung von Psychosen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009; 77(5): 278–84.
10. Derogatis LR: SCL-90-R, Administration, Scoring and Procedures Manual-I for the R(evised) Version. Baltimore, MD, Johns Hopkins University School of Medicine, 1977.
11. Borjesson K, Ruppert S, Bagedahl-Strindlund M: A longitudinal study of psychiatric symptoms in primiparous women: relation to personality disorders and sociodemographic factors. *Arch Women Ment Health* 2005; 8(4): 232–42.
12. Schauenburg H, Strack M: Measuring psychotherapeutic change with the symptom checklist SCL 90 R. *Psychother Psychosom* 1999; 68(4): 199–206.
13. Eich D, et al: The Zurich Study: participation patterns and Symptom Checklist 90-R scores in six interviews, 1979–99. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108 (Suppl 418): 11–4.
14. Derogatis LR, et al: The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983; 249(6): 751–7.
15. Schmitz N, et al: Diagnosing mental disorders in primary care: the General Health Questionnaire (GHQ) and the Symptom Check List (SCL-90-R) as screening instruments. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999; 34(7): 360–6.
16. Franke GH: SCL-90-R. Die Symptom-Checkliste von Derogatis—Deutsche Version—Manual. Ed 2, revised. Göttingen, Beltz, 2002.
17. Riecher-Rossler A, et al: The Basel early-detection-of-psychosis (FEPSY)-study design and preliminary results. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115(2): 114–25.
18. Hsiao JK, Bartko JJ, Potter WZ: Diagnosing diagnoses. Receiver operating characteristic methods and psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(7): 664–7.
19. Youden WJ: Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950; 3(1): 32–5.
20. Altman DG, Gardner MJ: Confidence in confidence intervals. *Alcohol* 1991; 26(4): 481–2.
21. StataCorp: Stata Statistical Software. College Station, TX, StataCorp, 2005.
22. American Psychological Association: Standards for Educational and Psychological Tests. Ed I. Washington, DC, American Psychological Association, 1985.
23. Lienert GA, Raatz U: Testaufbau und Testkonstruktion, Ed 6, Bern, Huber, 1998.
24. Vetter S, et al: The pattern of psychopathology associated with malingering tendencies at basic psychiatric screening of the Swiss armed forces. *Mil Med* 2009; 174(2): 153–7.
25. Hanssen MS, et al: Self-reported psychotic experiences in the general population: a valid screening tool for DSM-III-R psychotic disorders? *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107(5): 369–77.
26. Munk-Jorgensen P: The schizophrenia diagnosis in Denmark. A register-based investigation. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72(3): 266–73.

Anhang A - 2

Artikel 2: The Self-Screen-Prodrome as a short screening tool for pre-psychotic states



The Self-screen-Prodrome as a short screening tool for pre-psychotic states

Mario Müller^{a,b}, Stefan Vetter^a, Jacqueline Buchli-Kammermann^c, Rolf-Dieter Stieglitz^c,
Andreas Stettbacher^d, Anita Riecher-Rössler^{c,*}

^a Centre for Disaster and Military Psychiatry, University of Zurich, Militärstrasse 8, 8021 Zurich, Switzerland

^b Department of General and Social Psychiatry, Psychiatric University Hospital Zurich, Militärstrasse 8, 8021 Zurich, Switzerland

^c Psychiatric University Outpatient Department, Psychiatric University Clinics Basel, c/o University Hospital Basel, Petersgraben 4, CH-4031 Basel, Switzerland

^d Medical Services of the Swiss Armed Forces, Worblentalstrasse 36, 3063 Ittigen bei Bern, Switzerland

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 December 2009

Received in revised form 19 July 2010

Accepted 9 August 2010

Available online 16 September 2010

Keywords:

Prodromes

Psychosis

Screening

Early detection

Self-rating

Validation

General population

ABSTRACT

Background: Early detection of psychosis is an important issue in current research. Early intervention helps to improve the outcome of the disorder. Therefore, a comprehensive examination in large populations, necessary as it might be, is economically almost not feasible. A screening via self-report is more practicable as it helps focus on individuals with high symptom loads.

Aim: To examine aspects of validity of the Self-screen-Prodrome (SPro) as a new screening tool for prodromal states of psychosis in a military sample.

Method: 938 Swiss conscripts were assessed with the SPro, the Eppendorf Schizophrenia-Inventory (ESI) and the Symptom-Checklist-90-Revised (SCL-90-R). Conscripts with potential psychosis-like pathology (T-transformed Severity Index of the SCL-90-R-subscales *Psychoticism* [PSYC] and *Paranoid Ideation* [PARA] ≥ 63) were compared with those not meeting the criteria of this condition (non-cases).

Results: Both groups (cases and non-cases) showed significant differences in their mean scores on SPro and ESI, although only the SPro had satisfactory effect sizes. In hierarchic logistic regression models the SPro turned out to be highly predictive for caseness while ESI-scales were not significant. A cut-off score of ≥ 2 on the SPro subscale for psychotic risk (SPro-Psy-Risk) was found to identify caseness best with a sensitivity of 74% and a specificity of 61%.

Conclusion: The SPro has proven to be a valid and very economic screening tool for general and prodromal pathology in large populations.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

In current research and practice there is a growing interest in identifying an incipient psychosis at a very early stage (prodrome), as early intervention can improve the course of the disorder (for review see Bota et al., 2008; Harrigan et al., 2003; Resch, 2008; Riecher-Rössler et al.,

2006; Serretti et al., 2009). A psychotic disorder mostly announces itself years before the first episode, in the so-called prodromal state, with unspecific signs and functional impairment. A prodrome is defined by symptoms preceding the clinical manifestation of a disorder (Yung and McGorry, 1996a). Unspecific symptoms such as concentration and attention difficulties, sleep disturbances, depression, anxiety, derealization and depersonalization are reported as early signs/prodromes of the disorder (Loewy et al., 2005; Olsen and Rosenbaum, 2006; Riecher-Rössler et al., 2006). Even in early unspecific states, the disorder may lead to serious consequences for individuals concerned (Riecher-

* Corresponding author. Tel.: +41 61 265 51 14; fax: +41 61 265 45 99.
E-mail address: Anita.Riecher@upkbs.ch (A. Riecher-Rössler).

Rössler et al., 2006). With an onset mostly in adolescence and young adulthood, relevant developments and achievement of social roles often are impaired. Delayed diagnosis and treatment is associated with a worse long-term prognosis, which might be minimized by early detection and intervention (Riecher-Rössler et al., 2006; Harrigan et al., 2003; Larsen et al., 2001; McGorry, 2002; Norman et al., 2001; Pelosi and Birchwood, 2003). However, especially in low incidence disorders such as schizophrenia, early diagnosis with clinical examinations such as a structured face-to-face interview of the general population would be much too extensive. A possible strategy is a stepwise process with an initial pre-screening via self-report and subsequent focus on individuals with higher risk.

Individuals with psychotic disorders often show poor insight into their disease (McGorry and McConville, 2000). Therefore, it could be assumed that these individuals are not capable of reporting their symptoms properly. Furthermore, there is a strong body of evidence for cognitive deficits in schizophrenia and even before the onset of psychosis (see e.g. Riecher-Rössler et al., 2009; Mesholam-Gately et al., 2009; Yung and McGorry, 1996b). But using a structured interview, Liraud et al. (2004) found high overlaps with self-reported positive and negative symptoms in acute psychotic patients. In self-reports in a community sample, Supina and Patten (2006) found lifetime prevalence of 0.9% of diagnosed schizophrenia or other psychoses, very similar to overall lifetime-rates of schizophrenic psychoses. Thus, it can be assumed that self-reports in individuals with psychosis are valid. Furthermore, individuals with prodromal states are usually not delusional and therefore should have enough insight into the illness to report their symptoms adequately (Lappin et al., 2007).

The challenge is to identify individuals who are at risk for psychosis as early as possible. In many cases, particularly in males, first onset occurs already before the age of twenty (Häfner et al., 1998b), so that early detection should start in late adolescence. The expense and effort of pre-selections via self-reports are disproportionately lower to extensive screening procedures using clinical interviews.

The aim of this study was to evaluate a newly developed screening tool based on self-ratings regarding its predictive validity for (pre-)psychotic experiences. We used the “Self-screen-Prodrome” (SPro), a self-report questionnaire, designed for use as psychiatric screening instrument and originally developed in a study of early detection of psychosis (FrühErkennung von PSYchosen, FEPSY; Riecher-Rössler et al., 2007). In a first study the SPro turned out to be useful a) to separate mentally-ill from healthy individuals, and b) to filter individuals with an at-risk mental state (ARMS) for psychosis from patients with other ICD-10-diagnoses for a further diagnostic process (Kammermann et al., 2009).

The specific aim of this study was to examine the diagnostic validity of the SPro in a general population sample and to compare its predictive validity to an already existing measure for psychosis, the “Eppendorf Schizophrenia-Inventory” (ESI; Mass et al., 2000), which is a well-known tool for diagnosing psychosis as well as pre-psychotic states. We hypothesized that the SPro is an

adequate tool for predicting psychiatric caseness and is more specific and useful for identifying psychotic experiences than the ESI.

2. Methods

Switzerland has compulsory military service for all male citizens. This means, independently of whether or not a Swiss man finally serves in the army, he is obliged by law to attend military recruitment with psychological and medical examinations. These pre-military examinations are generally conducted when conscripts are between 18 and 22 years old. The data used in this study originate from the extensive examinations of all conscripts of Switzerland prior to basic military training. Our study is part of this more comprehensive research project, which has been described in detail previously (Vetter et al., 2009). The use of anonymized information in these studies was cleared by the Zurich State Ethical Committee (KEK) to fulfill all legal and data privacy protection exigencies.

Out of about 28,000 Swiss conscripts examined in 2002, 1088 conscripts were randomly selected to complete additional paper-pencil-questionnaires containing the psychiatric screening-scales described below. Screening sessions were introduced and supervised by military test psychologists. Participants were informed twice, orally and with a fact sheet, about the research purpose of the psychometric testing. They had the choice to participate or not. Although everyone had to attend the test sessions with their platoon, they had the choice not to complete the questionnaire and to deposit empty papers at the end.

The study was conducted at the Medical Department of the Swiss Armed Forces in collaboration with the University of Zurich, Switzerland.

2.1. Sample

Of the initially selected 1088 conscripts, 168 were excluded from the analysis for suspected malingering (Derogatis, 1977; for definition see SCL-90-R in the *Instruments* section below) and social desirability (Mass, 2001; for social desirability and survey motivation see ESI in the *Instruments* section below). Accordingly, 920 males with a mean age of 20.64 years ($SD = 0.97$) were analyzed in this study.

2.2. Instruments

The SPro (Kammermann et al., 2009) is a self-report instrument (see Appendix) that consists of 32 items concerning highly frequent prodromal symptoms and risk indicators of an incipient psychosis, based on literature. The instrument covers attenuated psychotic symptoms such as ideas of being persecuted and recent unspecific symptoms typical for the prodrome, such as concentration difficulties, increased sensitivity, depressed mood and incipient changes in perception. A recently decreased level of functioning in different social roles (Riecher-Rössler, 1999) was found to be an important predictor of incipient

psychosis in the ABC-study (Häfner et al., 1998a). In individuals with increased vulnerability, consumption of illegal drugs can trigger psychotic symptoms or serve as coping strategy in early psychosis and is therefore as a risk indicator. Another indicator is a family history of mental disorders (Drewé et al., 2004). Questions are dichotomized and scored with 0 (“not true”) and 1 (“true”). Previous research has shown the SPro to perform sufficiently in a clinical ($\text{Alpha} = 0.90$; Kammermann et al., 2009) and a conscript sample ($\text{Alpha} = 0.89$; Müller et al., 2009). In the present dataset the SPro has an Alpha of 0.87.

In a study comparing individuals with an at-risk mental state (ARMS), psychosis-(risk)-patients and healthy controls, six items of the SPro (depressive mood, concentration dysfunction, poor capacity, alteration of perception, to feel like being watched, affected or threatened, and mental disorders in kinship) were found highly predictive for identifying psychosis-(risk)-patients (Kammermann et al., 2009). Confirmed by discriminatory power analyses, these items were summarized to the subscale “risk for psychosis” (SPro-Psy-Risk; see Appendix for specially marked items in the SPro-Total).

The ESI (Mass, 2001) is a clinical measure for self-experienced disturbances in cognitive, linguistic, sensorimotoric and coenesthetic (body misperceptions) domains as found in pre-psychotic states, i.e. in subjects with prodromal or attenuated psychotic symptoms as well as in schizophrenia patients. The ESI contains 40 items whereof 34 are combined to four scales: *Attention and Speech Impairment* (AS), *Ideas of Reference* (IR), *Auditory Uncertainty* (AU), and *Deviant Perception* (DP). Moreover, the ESI contains a five-item *Frankness-scale* (FR; score > 2) to control for socially desirable tendencies and one item (item 40; score = 0) assessing general survey motivation. While AS represents a mediating vulnerability factor, IR, AU, and DP are assumed to provide reversible indicators of psychotic exacerbations (Mass et al., 2005). ESI-items provide a four-point response format from “strongly disagree” (0) through “strongly agree” (3), which are summarized to the mentioned subscale-scores.

The SCL-90-R (Derogatis, 1977) is a self-rating-scale for assessing general psychopathology and specific symptoms. The instrument is composed of 90 items, clustered into nine subscales: Somatization, Obsessive–Compulsive, Interpersonal Sensitivity, Depression, Anxiety, Hostility, Phobic Anxiety, Paranoid Ideation and Psychoticism. Individual distress can be specified for every item by a five-point-Likert-scale from 0 (“not at all”) through 4 (“extremely”). In the current study the total-score (GSI = Global Severity Index) served as indicator of general psychological distress. Further, we used the “Paranoid Ideation” (PARA) and “Psychoticism” (PSYC) subscales to explore psychosis-like symptoms. The item number of the PARA-subscale (5 items) was weighted on PSYC (7 items), and then both were summed up to generate the relevant dimension “Psychotic Symptoms” (SCL-90-R-PS). In addition, for both general and psychotic symptoms the caseness definition of the checklist was used for separating individuals with elevated symptom levels from those with lower distress (Derogatis, 1977). Accordingly, individuals with scores of ≥ 63 in the T-transformed GSI-score as well as in both T-transformed

subscale-scores of PSYC and PARA are considered as cases. Respondents exceeding a T-score of 70 in the general number of positive symptoms (item-score > 0) on the checklist were excluded for suspected simulation (Derogatis (1977).

In previous research the SCL-90-R was successfully used for detecting a disposition to psychosis (Henquet, et al., 2005) and as valid indicator of prodromal episodes (Jolley et al., 1989). The PSYC and PARA scales have been used previously for assessing psychotic experiences in a general population sample (van der Werf et al., 2007) and as predictor of subsequent psychotic states (Wilson et al., 1985). The SCL-90-R is described as standard measure for a susceptibility to psychosis (Henquet et al., 2008).

2.3. Statistical analyses

For sample description means and standard deviations are presented for all considered variables. Gender differences were analyzed using t-tests, and associations with age were tested by Pearson correlations.

Group differences were analyzed using t-tests with a significance-level of $p < 0.005$. Effect sizes (Cohen's d) of group comparisons were provided as measures of external construct validity (Cohen, 1988). Associations between scale scores were tested by Pearson correlations.

Further, hierarchic logistic regression analyses were run for GSI-caseness and PARA-/PSYC-caseness. In both equations the ESI-subscale were controlled for initially, while the SPro (Total or Psy-Risk) was entered subsequently. This two-step approach provides evidence of the predictive power of the SPro. Odds ratio-estimates and 95%-confidence intervals were calculated. Next, receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to assess the predictive validity of the SPro-Psy-Risk against PARA-/PSYC-caseness (Hsiao et al., 1989). The ROC-curve plots the true-positive against the false-positive rate for the different cut-points of the SPro. An adequate tradeoff between sensitivity and specificity and hence an optimal cut-off point indicating psychological distress was chosen.

Analyses were carried out using STATA 10 for Macintosh (StataCorp, 2007).

3. Results

Table 1 presents means (\pm SDs) of the SCL-90-R's GSI and PS, the SPro-Total and SPro-Psy-Risk as well as the ESI-subscale. Further, correlations of all measures analyzed in this study are shown. The high association of the SPro-Total with the SPro-Psy-Risk is artificial since the latter is a subscale of the SPro-Total. The same applies to the association between the GSI and PS. Very high associations are found for the intercorrelations of the ESI-subscale, indicating strong dependence. SPro-Total and SPro-Psy-Risk show high correlations with the GSI and moderate associations with the SCL-90-R-PS. ESI-scales also show moderate correlations with the SCL-90-R-PS but lower level coefficients than the SPro. The SPro-scales are moderately associated with all ESI-subscale. Associations with age were not significant (data not shown).

Table 1

Correlations between SPro (Total and Psy-Risk), ESI and SCL-90-R PS.

| | SPro-Total | SPro-Psy-Risk | ESI-AS | ESI-AU | ESI-IR | ESI-DP | SCL-90-R PS |
|---------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------|
| SPro-Total (0.22 ± 18) | – | | | | | | |
| SPro-Psy-Risk (0.24 ± 23) | 0.82 ^a | – | | | | | |
| ESI-AS (0.46 ± 46) | 0.48 ^a | 0.40 ^a | – | | | | |
| ESI-AU (0.47 ± 46) | 0.39 ^a | 0.34 ^a | 0.73 ^a | – | | | |
| ESI-IR (0.35 ± 45) | 0.43 ^a | 0.35 ^a | 0.71 ^a | 0.78 ^a | – | | |
| ESI-DP (0.35 ± 42) | 0.42 ^a | 0.36 ^a | 0.75 ^a | 0.80 ^a | 0.83 ^a | – | |
| SCL-90-R PS (0.44 ± 0.38) | 0.52 ^a | 0.43 ^a | 0.33 ^a | 0.32 ^a | 0.39 ^a | 0.36 ^a | – |

SPro-Total: Self-screen-Prodrome.

SPro-Psy-Risk: Self-screen-Prodrome subscale *Psychotic Risk*.ESI-AS: ESI subscale *Attention and Speech Impairment*.ESI-AU: ESI subscale *Auditory Uncertainty*.ESI-IR: ESI subscale *Ideas of Reference*.ESI-DP: ESI subscale *Deviant Perception*.

SCL-90-R PS: Symptom-Checklist-90-Revised Psychotic Symptoms.

^a p < 0.001.**Table 2**

Comparisons of SPro (Total and Psy-Risk) and ESI scale scores of cases and non-cases regarding general and psychotic distress.

| | | SPro-Total | SPro-Psy-Risk | ESI-AS | ESI-AU | ESI-IR | ESI-DP |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| SCL-90-R Global Severity Index | Non-caseness (n = 861, 94.00%) | 6.69 ± 5.39 | 1.35 ± 1.31 | 4.37 ± 4.43 | 3.60 ± 3.60 | 2.28 ± 3.02 | 3.03 ± 3.70 |
| | Caseness (n = 55, 6.00%) | 14.67 ± 6.59 | 2.98 ± 1.42 | 8.55 ± 5.71 | 6.04 ± 4.43 | 4.85 ± 4.23 | 5.51 ± 4.14 |
| | p > t | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| | Effect size (Cohen's d) | 1.33 | 1.19 | 0.82 | 0.60 | 0.70 | 0.63 |
| SCL-90-R Psychotic Symptoms | Non-caseness (n = 892) | 6.99 ± 5.64 | 1.41 ± 1.36 | 4.54 ± 4.59 | 3.69 ± 3.65 | 2.38 ± 3.09 | 3.11 ± 3.75 |
| | Caseness (n = 23, 2.51%) | 13.74 ± 7.53 | 2.65 ± 1.37 | 7.61 ± 5.05 | 6.26 ± 4.58 | 4.83 ± 4.68 | 5.65 ± 3.79 |
| | p > t | <0.001 | <0.001 | = 0.002 | = 0.001 | <0.001 | = 0.001 |
| | Effect size (Cohen's d) | 1.01 | 0.91 | 0.64 | 0.62 | 0.62 | 0.67 |

Mean ± standard deviation.

SPro-Total: Self-screen-Prodrome.

SPro-Psy-Risk: Self-screen-Prodrome subscale *Psychotic Risk*.ESI-AS: ESI subscale *Attention and Speech Impairment*.ESI-AU: ESI subscale *Auditory Uncertainty*.ESI-IR: ESI subscale *Ideas of Reference*.ESI-DP: ESI subscale *Deviant Perception*.

SCL-90-R PS: Symptom-Checklist-90-Revised Psychotic Symptoms.

SCL-90-R GSI: Symptom-Checklist-90-Revised Global Severity Index.

Table 3

Hierarchic logistic regression models for general psychopathology (caseness vs. non) and psychotic dimension (caseness vs. non).

| | SCL-90-R GSI-caseness | | SCL-90-R-PARA/PSYC-caseness | | |
|---------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Model 1 | Model 2 | Model 1 | Model 2a | Model 2b |
| ESI-AS | 2.10 (1.39–3.18) | 1.45 (0.95–2.22) n.s. | 1.20 (0.63–2.27) n.s. | 0.91 (0.49–1.68) n.s. | 1.02 (0.55–1.92) n.s. |
| ESI-AU | 0.83 (0.50–1.38) n.s. | 0.92 (0.54–1.54) n.s. | 1.15 (0.55–2.37) n.s. | 1.19 (0.58–2.47) n.s. | 1.14 (0.57–2.28) n.s. |
| ESI-IR | 1.75 (1.08–2.83) | 1.59 (0.98–2.57) n.s. | 1.53 (0.76–3.07) n.s. | 1.36 (0.70–2.63) n.s. | 1.42 (0.72–2.83) n.s. |
| ESI-DP | 0.68 (0.40–1.15) n.s. | 0.60 (0.35–1.05) n.s. | 0.89 (0.41–1.92) n.s. | 0.83 (0.39–1.80) n.s. | 0.89 (0.42–1.88) n.s. |
| SPro-Total | | 3.48 (2.42–5.00) | | 2.68 (1.65–4.36) | |
| SPro-Psy-Risk | – | – | | | 2.01 (1.27–3.18) |

Independent variables are z-transformed.

Values are odds ratios with 95% confidence intervals.

n.s.: non-significant p > 0.05.

Values with p ≤ 0.05 are printed in bold.

SPro-Total: Self-screen-Prodrome.

SPro-Psy-Risk: Self-screen-Prodrome subscale *Psychotic Risk*.ESI-AS: ESI subscale *Attention and Speech Impairment*.ESI-AU: ESI subscale *Auditory Uncertainty*.ESI-IR: ESI subscale *Ideas of Reference*.ESI-DP: ESI subscale *Deviant Perception*.

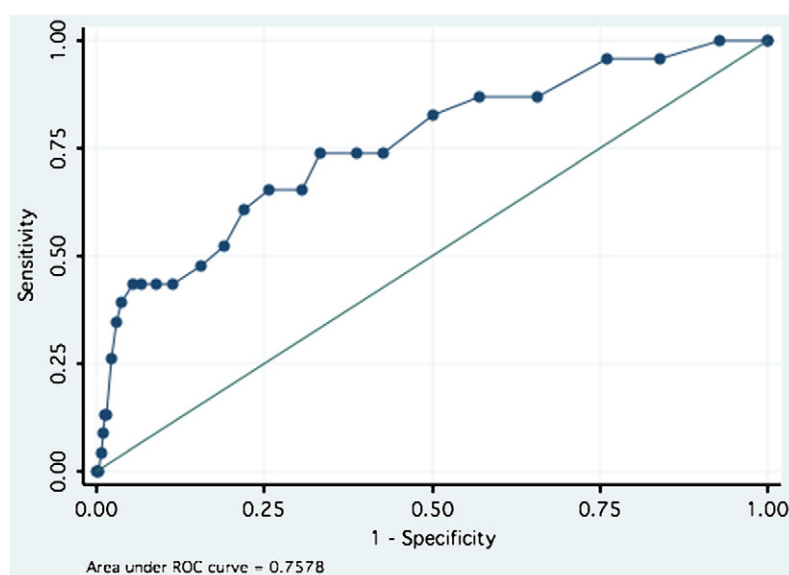


Fig. 1. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve for the SPro-Psy-Risk scores as predictor of psychotic caseness.

From the study sample 6.00% met caseness-criteria for general distress, whereas 2.51% were considered as cases regarding psychotic symptoms (Table 2). Scores of SPro-Total, SPro-Psy-Risk and ESI-subscores were significantly higher for cases than non-cases (both definitions) ($p < 0.001$). Effect sizes revealed best differentiation on the basis of the SPro, while ESI-subscores turned out to be lower (Table 2).

To assess the predictive validity of the SPro, hierarchic logistic regressions were calculated (Table 3). In the first sequence the predictability of general psychopathology was tested with GSI-caseness as dependent variable (Table 3, left section). The first model (model 1) contains the ESI-scales as predictors only, while in a subsequent (model 2) the SPro-Total-score was added. In model 1 two ESI-scales (AS and IR) significantly predicted caseness (aORs: 1.75 and 2.10), whereas solely the SPro-Total showed significant influence on the outcome (aOR: 3.48) when added to the equation (model 2).

The second sequence aimed at the prediction of caseness regarding psychotic symptoms as determined by SCL-90-R-PARA/PSYC (Table 3, right section). The ESI-subscores failed to contribute to any of these models while both SPro-measures significantly predicted caseness of psychotic symptoms after adjusting for ESI-measures (aORs: 2.68 and 2.01).

The ROC-curve was plotted for the SPro-Psy-Risk to predict caseness on SCL-90-R-PARA/PSYC (Fig. 1). The area under the curve (AUC) was 0.74 (95% CI: 0.65–0.84), indicating the SPro-Psy-Risk to be a useful screening tool for being at risk for psychosis. With a cut-off of ≥ 2 , a sensitivity of 73.91%, and a specificity of 61.40%, a positive predictive value of 4.70% and a negative predictive value of 98.90% was found. Altogether, 61.75% of the sample (overall

accuracy) was classified correctly, 38.57% non-cases were falsely assigned as being mentally distressed, and 26.09% true cases were missed by the SPro-Psy-risk. Prevalence-rates of subjects having a SPro-Psy-Risk-score of ≥ 2 were 39.57%, which is large compared to the proportion of cases on PARA/PSYC (2.51%). All diagnostic information is summarized in Table 4.

4. Discussion

The current study analyzes psychopathology with special emphasis on prodromal symptoms in a general population sample of young men. There is a growing body of evidence of (pre-) psychotic symptoms to be present not only in clinical, but also in general population samples (van Os et al., 2000;

Table 4

SPro-Psy-Risk: results of the Receiver Operating Characteristic (ROC) on the PSYC-/PARA-definition of caseness and related diagnostic information.

| | SPro-Psy-Risk |
|-------------------------------|------------------|
| AUC (95% confidence interval) | 0.74 (0.65–0.84) |
| Cut-off point | ≥ 2 |
| Sensitivity | 73.91% |
| Specificity | 61.43% |
| Overall accuracy | 61.75% |
| Positive predictive value | 4.70% |
| Negative predictive value | 98.90% |
| False positive rate | 38.57% |
| False negative rate | 26.09% |
| Prevalence rate by cut-off | 39.57% |

AUC: Area under the curve.

Rössler et al., 2007). Some of these individuals were found to have higher probabilities for a transition to clinical states of psychosis (Poulton, et al., 2000). Although up to a third of the general population were found to experience one or more (pre-) psychotic symptoms, only a fractional amount is more narrowly definable as “psychotic case” (Kendler et al., 1996; van Os et al., 2000).

The aim of the study was to evaluate a new economic self-report screening tool for assessing pre-psychotic symptoms (Self-screen-Prodrome; SPro; Kammermann et al., 2009; Mueller et al., 2009). Therefore we defined caseness of psychotic distress as indicator for elevated stress levels. Similar prevalence as in the Dutch NEMESIS study were found (2.5% vs. 2.1%; van Os et al., 2000).

The SPro showed sufficient psychometric properties and was found superior to existing self-ratings such as ESI-scales, to detect and predict general and pre-psychotic distress. Both forms of the SPro were highly correlated with the GSI and showed similar coefficients with psychotic pathology and the ESI-scales. That was according to expectation since the SPro was originally developed for the purpose of identifying early states of emerging psychosis although it covers a broad range of psychiatric symptoms. Group comparisons generally revealed significantly higher mean scores for cases than for non-cases in the SPro as well in the ESI-scales. However, the SPro showed much higher effect sizes than the ESI-subscales, whereas the latter hardly exceeded the threshold for sufficient statistical power. Moreover, results from hierarchic logistic regressions support the advantage of the SPro over the ESI. While the SPro significantly predicted caseness in the final models ESI-scales were not found to add any variance to these models. Initially two ESI-scales were slightly associated to GSI-caseness.

These findings are supported by the first study on the SPro (Kammermann et al., 2009). Here the SPro distinguished well between healthy controls and mentally-ill patients (based on the SPro-Total) and psychosis-(risk)-patients as well (based on the subscale SPro-Psy-Risk). Regarding the SPro-Psy-Risk the present study showed rather similar results in terms of the chosen cut-off (≥ 2) and only a marginally lower specificity (61% vs. 66%). However, the sensitivity was lower (74% vs. 85%), probably due to a less reliable criterion (SCL-90-R cut-off compared to clinical caseness).

Nevertheless, our results provide evidence for the diagnostic validity of the SPro as a screening tool for an increased risk of psychosis as a first step in the diagnostic process. However, caseness-rates (39.6%) derived from the SPro(-Psy-Risk) are higher than in the PARA/PSYC-scales (2.5%). Screening via self-reports often overestimates the actual risk for subsequent psychosis. For example, Kendler et al. (1996) found that similarly high proportions (28.4%) of the cohort of the US-National-Comorbidity-Survey responded positively to probes, although less than 1% was actually diagnosed with psychotic illness. In a clinical re-interview Bak et al. (2005) found 40% false positives in a sample of subjects previously self-rated as high-risk, which is comparable to our study (38.6%). When screening for low prevalence disorders such as psychosis, the risk will always be

overestimated in non-clinical samples (O'Toole, 2000; Bak et al., 2005; Kendler et al., 1996). However, this is by definition what is intended with a screening tool.

In summary, our findings suggest that the SPro is superior to the ESI in its diagnostic value on pre-psychotic states. Moreover, the SPro has the undeniable advantage of being a very short psychometric instrument (32 items), is easily scaled (0-/1-coded) and therefore much more economic than the ESI, especially when analyzing the subscale SPro-Psy-Risk (6 items). However, the results show that practicability and shortness involve decreased predictive performance.

There are some limitations of our study. First, psychiatric “caseness” was operationalized using SCL-90-R-subscales. Information about subsequent transitions to psychosis was not available. However, our operationalization derives from several investigations in different populations (Derogatis, 1977) and has proven to be empirically valid (Else-nbruch et al., 2006; Haas et al., 1999). Furthermore, group-specific SPro- and ESI-scores reported in this study are highly comparable to previous studies, indicating an appropriate operationalization. Thus, caseness, especially that defined by psychotic dimensions, revealed similar ESI-scores as in schizophrenic samples (Mass et al., 2005, 2000, 2001). In clinical samples as well as in healthy controls Kammermann et al. (2009) found comparable group mean scores as in our study groups for both SPro-measures.

Although further replication is needed, the results of our study suggest that the SPro could be used successfully as valid and economic screening tool for at-risk mental states for psychosis. Such assessment must not be seen as a substitute for detailed clinical examinations and diagnostic processes but as an initial step. This type of initial screening may be very cost- and time-effective in identifying individuals with elevated risk for developing psychotic disorders or suffering from psychotic disorder already, especially in large population samples. A follow-up SPro-study with large conscript samples using genuine information about later transitions to psychosis is currently in process.

Role of funding source

This study was funded by the budget of the Centre for Disaster and Military Psychiatry which is financed by the Swiss Confederation. No additional funds were involved.

Contributors

MM and RR designed the study in collaboration with SV and wrote the protocol. SV obtained the funding. MM carried out the statistical analyses with input from RDS and wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed significantly to the data interpretation and the final preparation of the manuscript. All authors have read the final version of the manuscript and have approved its submission to the journal.

Conflict of interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgements

We thank Jacqueline Aston for editorial advice on the manuscript and Claudine Pfister for copyediting the final version.

Appendix A.

"Self-screen Prodrome"

© A. Riecher-Rössler

Many people develop psychological problems during the course of their lives. Often, these problems are caused by stress and once the stress has passed, the problem will resolve. In some cases, however, a person's character and abilities can change to such an extent that he or she is "no longer the same person".

Please mark all permanent changes that you have experienced for the first time in the last few years.

| | true | not true |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. Increased sensitivity, more easily moved | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Over-sensitivity, more easily hurt or upset | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Irritability | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Being short-tempered | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Nervousness, feeling tense | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Disturbed sleep | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Lack of energy, drive, initiative or interest | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Suspiciousness | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Anxiety | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Feeling depressed | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Blunted emotions | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Pronounced mood swings | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Difficulties concentrating | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. More easily distracted | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. Lower level of resilience | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. Changes in interests (e.g. unusual interest in religion and supernatural matters) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. Changes in perception (e.g. hearing, seeing, smelling or tasting unusual things) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. Relating events to oneself | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. Feeling observed, harmed or threatened | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20. Feeling controlled or influenced by others | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21. Unusual difficulties with relationships | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22. Withdrawing from others, isolating oneself | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23. Changes in behaviour (e.g. loud soliloquy in public) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24. Other people have mentioned changes in the way I speak (e.g. my speech has become difficult to understand) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. Marked decline in performance, possibly with difficulties at work or school | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26. Neglecting jobs and duties | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27. Professional decline | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28. Loss of job/dropping out of vocational training | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 29. Increased problems with relationships (partner, family, work) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 30. Started to take drugs regularly (alcohol, cannabis, cocaine, opiates or tranquilizers) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 31. Previous psychiatric or psychological treatment | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 32. Finally we would like to ask you some questions about your family. Do you have any close family members or relatives with mental disorders? | | |
| Yes | <input type="checkbox"/> | |
| No | <input type="checkbox"/> | |
| I don't know | <input type="checkbox"/> | |

Please check that you have answered all the questions and have not missed any!

References

- Bak, M., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., Vollebergh, W., de Graaf, R., van Os, J., 2005. Do different psychotic experiences differentially predict need for care in the general population? *Compr. Psychiatry* 46 (3), 192–199.
- Bota, R.G., Sagduyu, K., Filin, E.E., Bota, D.A., Munro, S., 2008. Toward a better identification and treatment of schizophrenia prodrome. *Bull. Menninger Clin.* 72 (3), 210–227.
- Cohen, J., 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, Second Edition. Erlbaum, Hillsdale, NJ.
- Derogatis, L.R., 1977. SCL-90-R. Administration, Scoring and Procedures Manual-I for the R(evised) Version. Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD.
- Drewe, M., Drewe, J., Riecher-Rössler, A., 2004. Cannabis and risk of psychosis. *Swiss Med. Weekly* 134, 659–663.
- Elsenbruch, S., Benson, S., Hahn, S., Tan, S., Mann, K., Pleger, K., Kimmig, E., Janssen, O.E., 2006. Determinants of emotional distress in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 21 (4), 1092–1099.
- Haas, L.J., Spendlove, D.C., Silver, M.P., Holmberg, T.C., 1999. Psychopathology and emotional distress among older high-utilizing health maintenance organization patients. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 54 (11), M577–M582.
- Häfner, H., Maurer, K., Löffler, W., an der Heiden, W., Munk-Jorgensen, P., Hambrecht, M., Riecher-Rössler, A., 1998a. The ABC schizophrenia study: a preliminary overview of the results. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 33, 380–386.
- Häfner, H., an der Heiden, W., Behrens, S., Gattaz, W.F., Hambrecht, M., Löffler, W., Maurer, K., Munk-Jorgensen, P., Nowotny, B., Riecher-Rössler, A., Stein, A., 1998b. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 24, 99–113.
- Harrigan, S.M., McGorry, P.D., Krstev, H., 2003. Does treatment delay in first-episode psychosis really matter? *Psychol. Med.* 33 (1), 97–110.
- Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., Kaplan, C., Lieb, R., Wittchen, H.U., et al., 2005. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 330 (7481), 11.
- Henquet, C., Di Forti, M., Morrison, P., Kuepper, R., Murray, R.M., 2008. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr. Bull.* 34 (6), 1111–1121.
- Hsiao, J.K., Bartko, J.J., Potter, W.Z., 1989. Diagnosing diagnoses. Receiver operating characteristic methods and psychiatry. *Arch. Gen. Psychiatry* 46 (7), 664–667.
- Jolley, A.G., Hirsch, S.R., McRink, A., Manchanda, R., 1989. Trial of brief intermittent neuroleptic prophylaxis for selected schizophrenic outpatients: clinical outcome at one year. *BMJ* 298 (6679), 985–990.
- Kammermann, J., Stieglitz, R.-D., Riecher-Rössler, A., 2009. "Selbstscreen-Prodrom" – Ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Früherkennung von Psychosen. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 77 (5), 278–284.
- Kendler, K.S., Gallagher, T.J., Abelson, J.M., Kessler, R.C., 1996. Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of non-affective psychosis as assessed in a US community sample. The National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psychiatry* 53 (11), 1022–1031.
- Lappin, J.M., Morgan, K.D., Valmaggia, L.R., Broome, M.R., Woolley, J.B., Johns, L.C., Tabraham, P., Bramon, E., McGuire, P.K., 2007. Insight in individuals with an At Risk Mental State. *Schizophr. Res.* 90 (1–3), 238–244.
- Larsen, T.K., Friis, S., Haahr, U., Joa, I., Johannessen, J.O., Melle, I., Opjordsmoen, S., Simonsen, E., Vaglum, P., 2001. Early detection and intervention in first-episode schizophrenia: a critical review. *Acta Psychiatr. Scand.* 103, 323–334.
- Liraud, F., Droulout, T., Parrot, M., Verdoux, H., 2004. Agreement between self-rated and clinically assessed symptoms in subjects with psychosis. *J. Nerv. Ment. Dis.* 192 (5), 352–356.
- Loewy, R.L., Bearden, C.E., Johnson, J.K., Raine, A., Cannon, T.D., 2005. The prodromal questionnaire (PQ): preliminary validation of a self-report screening measure for prodromal and psychotic syndromes. *Schizophr. Res.* 77 (2–3), 141–149.
- Mass, R., 2001. ESI – Eppendorfer Schizophrenie-Inventar (Manual). Hogrefe, Göttingen.
- Mass, R., Haasen, C., Wolf, K., 2000. The Eppendorf Schizophrenia Inventory (ESI). Development and evaluation of a questionnaire for assessment of characteristic self perception of cognitive dysfunctions by schizophrenic patients. *Nervenarzt* 71 (11), 885–892.
- Mass, R., Haasen, C., Borgart, E.J., 2005. Abnormal subjective experiences of schizophrenia: evaluation of the Eppendorf Schizophrenia Inventory. *Psychiatry Res.* 135 (2), 91–101.
- McGorry, P.D., 2002. Early psychosis reform: too fast or too slow? *Acta Psychiatr. Scand.* 106, 249–251.
- McGorry, P.D., McConville, S.B., 2000. Insight in psychosis. *Harv. Ment. Health Lett.* 17 (5), 3–5.
- Mesholam-Gately, R.L., Giuliano, A.J., Goff, K.P., Faraone, S.V., Seidman, L.J., 2009. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 23 (3), 315–336.
- Mueller, M., Riecher, A., Kammermann, J., Stieglitz, R.D., Stettbacher, A., Vetter, S., 2009. Prediction of caseness for mental pathology in Swiss conscripts: the Self-Screen Prodrome. *Mil. Med.* 174 (12), 1270–1275.
- Norman, R.M., Townsend, L., Malla, A.K., 2001. Duration of untreated psychosis and cognitive functioning in first-episode patients. *Br. J. Psychiatry* 179, 340–345.
- Olsen, K.A., Rosenbaum, B., 2006. Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: assessment instruments. *Acta Psychiatr. Scand.* 113 (4), 273–282.
- O'Toole, B.I., 2000. Screening for low prevalence disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 34 (Suppl), 39–46.
- Pelosi, A.J., Birchwood, M., 2003. Is early intervention for psychosis a waste of valuable resources? *Br. J. Psychiatry* 182, 196–198.
- Poulton, R., Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., Murray, R., Harrington, H., 2000. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch. Gen. Psychiatry* 57 (11), 1053–1058.
- Resch, F., 2008. Early recognition and early treatment of schizophrenia: chance or dilemma? *Z. Kinder Jugendpsychiatr. Psychother.* 36 (4), 235–244.
- Riecher-Rössler, A., 1999. Die beginnende Schizophrenie als "Knick in der Lebenslinie". In: Schneider, H. (Ed.), *Lieben und Arbeiten – Der junge Erwachsene und der Ernst des Lebens. Schriftenreihe des Psychotherapie-Seminars Freudenstadt*. Mattes Verlag, Heidelberg, pp. 23–40.
- Riecher-Rössler, A., Pflueger, M.O., Aston, J., Borgwardt, S.J., Brewer, W.J., Gschwandtner, U., Stieglitz, R.D., 2009. Efficacy of using cognitive status in predicting psychosis: a 7-year follow-up. *Biol. Psychiatry* 66 (11), 1023–1030.
- Riecher-Rössler, A., Gschwandtner, U., Aston, J., Borgwardt, S., Pflüger, M., Rössler, W., 2006. Early detection and treatment of schizophrenia – how early? *Acta Psychiatr. Scand.* 113 (Suppl 429), 73–80.
- Riecher-Rössler, A., Gschwandtner, U., Aston, J., Borgwardt, S., Drewe, M., Fuhr, P., Pflüger, M., Radü, W., Schindler, C., Stieglitz, R.D., 2007. The Basel early-detection-of-psychosis (FEPsy)-study – design and preliminary results. *Acta Psychiatr. Scand.* 115, 114–125.
- Rössler, W., Riecher-Rössler, A., Angst, J., Murray, R., Gamma, A., Eich, D., van Os, J., Gross, V.A., 2007. Psychotic experiences in the general population: a twenty-year prospective community study. *Schizophr. Res.* 92, 1–14.
- Serretti, A., Mandelli, L., Bajo, E., Cevenini, N., Papili, P., Mori, E., Bigelli, M., Berardi, D., 2009. The socio-economical burden of schizophrenia: a simulation of cost-offset of early intervention program in Italy. *Eur. Psychiatry* 24 (1), 11–16.
- Stata Statistical Software (Version Release 10), StataCorp., College Station, TX.
- Supina, A.L., Patten, S.B., 2006. Self-reported diagnoses of schizophrenia and psychotic disorders may be valuable for monitoring and surveillance. *Can. J. Psychiatry* 51 (4), 256–259.
- van der Werf, M., van Bostel, M., Verhey, F., Jolles, J., Thewissen, V., van Os, J., 2007. Mild hearing impairment and psychotic experiences in a normal aging population. *Schizophr. Res.* 94 (1–3), 180–186.
- van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R.V., Ravelli, A., 2000. Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophr. Res.* 45 (1–2), 11–20.
- Vetter, S., Gallo, W.T., Rössler, W., Lupi, G., 2009. The pattern of psychopathology associated with malingering tendencies at basic psychiatric screening of the Swiss Armed Forces. *Mil. Med.* 174 (2), 153–157.
- Wilson, J.H., Taylor, P.J., Robertson, G., 1985. The validity of the scl-90 in a sample of British men remanded to prison for psychiatric reports. *Br. J. Psychiatry* 147, 400–403.
- Yung, A.R., McGorry, P.D., 1996a. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr. Bull.* 22 (2), 353–370.
- Yung, A.R., McGorry, P.D., 1996b. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 30 (5), 587–599.

Anhang A - 3

Artikel 3: Precursors of cognitive impairments in psychotic disorders: a population-based study

Precursors of cognitive impairments in psychotic disorders: a population-based study

Müller, M.^{1, 2*}, Vetter, S.¹, Weiser, M.³, Frey, F.⁴, Ajdacic-Gross, V.², Stieglitz, R.-D.⁵ & Rössler, W.²

¹ Centre for Disaster and Military Psychiatry, University of Zurich, Zurich, Switzerland

² Department of General and Social Psychiatry, Psychiatric University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

³ Department of Psychiatry, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel

⁴ Medical Services of the Swiss Armed Forces, Ittigen, Switzerland

⁵ University of Basel Psychiatric Clinics, Psychiatric Outpatient Department c/o University Hospital Basel, Basel, Switzerland

**Corresponding author:*

Mario Müller, M.Sc.

Research Unit for Clinical and Social Psychiatry

Psychiatric University Hospital Zurich

Militaerstr. 8 / PO Box 1930

CH-8021 Zurich

Switzerland

Tel +41 (0)44 296 74 32

mario.mueller@dgsp.uzh.ch

ABSTRACT

Background: Cognitive deficits have been found to be more prevalent in psychotic than in other disorders. Longitudinal research has shown that these deficits were generally already existent before onset of illness and are therefore not necessarily attributable to neuro-degenerative processes. This study investigated whether both low IQ and markers of pre-morbid cognitive dysfunction independently contribute to an increased risk for psychoses.

Methods: In a cross-sectional study about 50.000 young Swiss males completed a survey of intellectual problems in childhood/adolescence and other vulnerability factors during military call-up in 2005/2006. Subsequently, military IQ-assessments were carried out on the entire sample. Diagnostic assessments were conducted according to ICD-10.

Results: Low, especially performance IQ was highly associated with an increased risk for psychotic disorders after adjusting for pre-existing cognitive deficits and covariates; while in other disorders this association was less marked. Furthermore, pre-existing intellectual problems emerged as important risk factors for psychoses.

Conclusion: Our results confirm the importance of low IQ as characteristic of psychoses. Although pre-morbid intellectual deficits are common in people who go on to develop psychosis, neuro-degenerative disease-processes may also precipitate further declines in fluid cognitive functions. Assessment of cognitive functioning should be taken into account in early detection of psychoses.

Key words: *Mental disorders, psychosis, cognitive deficits, verbal and performance IQ, markers of pre-morbid cognitive impairments*

Introduction

There is evidence that several psychiatric disorders are linked to subtle or in some cases serious cognitive deficits (Quraishi & Frangou, 2002). Indeed for in schizophrenia and other psychoses cognitive deficits are considered to be a core feature of the disease and are therefore well-investigated (for an overview see Matheson, et al., 2011). However, more recent prospective studies suggested cognitive impairments might have their origins several years prior to the psychotic break and are therefore not attributable to onset and course of the illness (Amminger, et al., 2000; Kremen, et al., 2010; Mechelli, et al., 2011; Rund, 1998; van Winkel, et al., 2006). A meta-analysis of longitudinal population-based studies provided strong evidence for pre-morbid cognitive deficits in future cases of psychosis (Khandaker, et al., 2011). According to the neuro-developmental hypothesis of schizophrenia abnormal brain development is a solid marker for neural processes, which predispose for psychotic symptoms and therefore increases the risk for psychosis (Murray & Lewis, 1987; Weinberger, 1987). Such processes are assumed to have their onset very early in life, probably pre-birth, so that subtle cognitive and attention abnormalities in most individuals who subsequently develop schizophrenia are already present (and detectable) during childhood and adolescence (Harvey, 2009; Kremen, et al., 2010; Murray & Lewis, 1987; Niemi, et al., 2003; Silverstein, et al., 2002). Furthermore, family studies showed that cognitive deficits are likely even in non-affected relatives of psychotic individuals suggesting that a genetic predisposition might contribute to both later intellectual performance and increased risk of developing schizophrenia (Cannon, et al., 2002; Jundong, et al., 2011; McDonald & Murphy, 2003; Rabinowitz, et al., 2000; Reichenberg, et al., 2000; Ross, et al., 2008). Studies on monozygotic twins discordant for schizophrenia found cognitive impairments in both twins, however, the twin with psychosis generally obtained lower scores than the unaffected twin (Goldberg, et al., 1990). An additional subtle cognitive decline during the late prodrome is likely - i.e. prior to the first episode when early disease processes may precipitate neuro-

degenerative changes (Aoyama, et al.; Harvey, 2009). It should, however, be stated that such cognitive decline does not necessarily reflect a functional loss, rather it is linked to an inability to acquire new information and skills (Bedwell, et al., 1999). Since these changes have generally already occurred by the time a prodrome is detected it remains unclear when exactly they occurred (Harvey, 2009). However, it seems to suggest that cognitive deficits, which are related to psychotic disorders, are not necessarily consequences of illness but rather potential markers of increased vulnerability for psychosis.

The main aim of the study was to examine neuropsychological differences between diagnostic groups and healthy controls according to the classification manual of the World Health Organization (WHO), the International Classification of Diseases – 10th edition (ICD-10; WHO, 2004). Of particular interest in this study was the exploration of whether IQ deficits are characteristic features of psychotic disorders. We further evaluated whether cognitive deficits, which were present earlier in life were associated with an increased risk for psychoses. We identified intellectual problems in childhood/adolescence as potential markers for pre-morbid cognitive deficits. For this purpose we linked survey data of military conscription, cognitive testing and diagnostic assessments in a cohort of Swiss conscripts of the years 2005 and 2006. This design enabled us to address the questions of whether intellectual deficits were present before the onset of a disorder or alternatively whether they might be attributable to neuro-developmental changes during illness.

Methods

Sample and procedure

Swiss males between 18 and 22 years are obliged to undergo military conscription regardless of whether they will eventually serve in the Armed Forces. The examination of physical and

mental fitness includes a psychiatric screening questionnaire (Mueller, et al., 2009) and IQ testing of cognitive ability (Huber, 1999). Conscripts showing any abnormal behavior during testing or reporting any psychological problems during screening surveys were referred to a clinical military psychologist or psychiatrist for further clinical-diagnostic examination.

The present study uses data collected on Swiss Armed Forces conscripts in 2005 and 2006. Of the 51,498 males who completed the psychiatric screening questionnaire, 346 were excluded from analyses due to missing IQ data. Those conscripts who received a diagnosis of organic mental disorders (Code F00-F09; N=17) or mental retardation (Code F70-F79; N=514) were also excluded since their cognitive state will be principally determined by these conditions. In order to avoid biased results due to individuals who may be in the prodromal stage of psychiatric illness, those conscripts that received a psychiatric diagnosis during their following basic military training (BMT) were also excluded (N=1,076; 2.13% whereof N=14; 0.03% received any F2-diagnosis). The average time between conscription and diagnosis for those individuals was 392.0 days (SD=180.6). Finally, 49,545 subjects (mean age=19.72 years, SD=1.02) were left in the dataset and used for the purpose of analysis.

This study was a collaboration between the Medical Department of the Swiss Armed Forces and the Centre for Disaster and Military Psychiatry at the University of Zurich. It was further cleared by the Zurich State Ethical Committee (KEK) to fulfill all legal and data privacy protection requirements. All screening and test sessions were introduced and supervised by military test psychologists.

Diagnostic assessment

All clinical diagnoses were given by professional clinicians according to ICD-10. Following screening, 8,444 conscripts (17.04%) were diagnosed with a psychiatric disorder during

conscription: 3,997 of these (8.07%) received a diagnosis of alcohol and substance use disorders (F10-19), 61 (0.12%) schizophrenia and related psychoses (F20-29), 753 (1.52%) mood disorders (F30-39), 3,134 (6.33%) neurotic and anxiety disorders (F40-49), 1,095 (2.21%) psychosomatic disorders (F50-59), 1,328 (2.68%) personality disorders (F60-69), 126 (0.25%) developmental disorders (F80-89), and 1,196 (2.41%) behavioral and emotional disorders with onset in childhood or adolescence (F90-99).

Due to psychiatric co-morbidities most subjects received more than one psychiatric diagnosis. For the purpose of this study each subject was assigned to only one diagnostic category based on clinical severity. We used the following hierarchic strategy: 1.) Psychotic disorders (i.e., schizophrenia and related psychoses - F20-29), 2.) mood [affective] disorders (F30-39), 3.) Neurotic and anxiety disorders (F40-49), 4.) Personality disorders (F60-69), and 5.) Other psychiatric disorders (remaining ICD-10 F-codes except F0x and F7x [see sample description]). Thus, if a conscript received at least one ICD-10 diagnosis of psychotic disorders he was assigned to the diagnostic category “psychotic disorders”. If he was not diagnosed with any psychotic disorder but with any mood disorder he was assigned to the category of “mood disorders”. Further, if he was not diagnosed with any mood disorder but with any neurotic or anxiety disorder he was assigned to the category of “neurotic and anxiety disorders” and so forth for “personality disorders” and finally all remaining F-diagnoses were included in the last category “other psychiatric disorders”. Proportions of each category as used in the present study are shown in Table 1.

IQ assessment

Full-scale, verbal and performance IQ were obtained for each subject from the Intelligence Test 95 (T95; Foppa, et al., 1997; Huber, 1999) which was developed according to the Berlin

Model of Intelligence Structure (BIS; Jäger, 1982). Two time-limited IQ subtests addressed verbal (synonym and vocabulary abilities) and performance tasks (Block Design) with 30 items each. Full score IQ ranged from 0 to 60 and subtest scores each ranging from 0 to 30. IQ test scores were standardized according to test language (German, French, Italian) prior to further processing (IQ score mean=100; SD=15). To estimate a change in probability by deviation per one standard unit (which corresponds to 15 IQ-points) from normal, IQ scores were z-standardized before inclusion in regression models. The T95 was previously found to have good psychometric properties (Foppa, et al., 1997; Huber, 1999).

Pre-existent cognitive problems

Assessment of earlier intellectual abnormalities was gathered in order to provide information on past cognitive functioning, i.e. prior to clinical assessment. Presence of intellectual abnormalities in childhood and adolescence was assessed by asking the following questions: a.) Did you complete compulsory school?, b.) Did you ever have to repeat a class?, c.) Did you ever have to have a psychological assessment due to learning difficulties?, or d.) Was a diagnosis of dyslexia ever given? Every question answered with “yes” was considered as a marker for pre-existing cognitive problems or deficits.

Developmental factors

In order to control for other vulnerability factors which predispose for mental health problems subjects were asked whether any member of their nuclear family was ever diagnosed with a psychiatric disorder. A list with psychiatric disorders (schizophrenia or other psychoses, depression, anxiety disorders, obsessive-compulsive disorders, and other psychiatric

disorders) was presented which was to be answered with “yes”, “no”, or “I don’t know” (coded as missing response for our analyses).

Moreover, obstetric problems have frequently been found to be associated with increased risk of later psychopathology (Gunnell, et al., 2002) therefore subjects were asked whether any complications occurred during their own birth (“yes” or “no”). Don’t know-answers were also coded as missing for the purpose of our analyses.

Statistical analysis

First of all, those initially undiagnosed individuals who developed any psychiatric disorder during BMT (study dropouts) were compared to the study subsample without any psychiatric diagnosis. For the study sample, raw IQ mean scores were calculated for each diagnostic category and displayed as graphs (Figure 1). Bi-variate associations between categorical variables were analyzed by cross-tabulations and Chi-Square statistics. Relative risks for any diagnostic category with regard to the factors under consideration were estimated via multinomial logistic regression models with healthy controls as reference category. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated. Unadjusted models provide crude ORs for the relation between diagnostic category and IQ levels (full- and subscales), markers for pre-existent intellectual problems (repeated class, dyslexia, not finished compulsory school and psychological treatment due to learning difficulties) and developmental factors (psychiatric disorders in family and birth complications). Adjusted models (separately for full- and subscale IQ) were calculated with those variables that were significantly related in unadjusted models. All analyses were performed using STATA 10.2 (StataCorp, 2007).

Results

Dropout analyses

To describe those who were excluded from the study sample, simple mean difference tests for IQ scores as well as Chi-square tests for categorical variables against the study subsample of healthy controls were conducted (see Table 1). Those with later psychotic disorders showed considerably lower full- and subscale IQ scores (albeit not significant) than controls whereas the mean differences for other psychiatric diagnoses were smaller but significant. No differences between IQ subscales were observed for dropouts. Compared to controls dropouts reported significantly more often not having completed compulsory school and/or had repeated a class in school. These proportions were highest for dropouts with later diagnosed psychotic disorders.

Study analyses

Initial comparisons of raw IQ scores between diagnostic categories revealed that subjects with psychotic disorders scored significantly lower than controls on performance IQ and at trend level on fullscale IQ (see Table 1). Subjects assigned to any other diagnostic categories scored significantly lower than controls on full- and subscale IQ except for those with mood disorders who scored significantly lower only on performance IQ scores. These differences were highest for those with psychotic disorders.

Pre-existing intellectual problems were invariably found to be higher in those with psychoses than in any other diagnosis (see Table 1). For example, 12.50% of subjects with psychosis did not finish compulsory school compared to less than 5% in other diagnostic categories and less than 2% in controls. Furthermore, more than half (55.17%) of those diagnosed with psychosis repeated a class at least once in school which is almost double the rate seen in other categories (26.81% to 38.50%). In controls the rate is less than a quarter (22.03%). About a third of

those with psychosis (29.82%) were previously assessed by or psychologist or had received treatment due to learning difficulties (vs. <24% in other diagnostic categories and <8% in controls). More than 15% of those with psychosis reported being diagnosed with dyslexia, followed by mood disorders (<13%) and less than 11% in other diagnostic categories (vs. <8% in controls).

Psychiatric disorders in family show highly congruent patterns with diagnostic categories (see Table 1). One third of those conscripts diagnosed with psychosis (32.73%) reported having a family member with a psychotic disorder (vs. <18% in other diagnostic categories and < 3% in controls). Familial depressive disorders were most often reported by those diagnosed with mood disorder (69.34%), followed by personality disorders (52.15%), psychoses (51.79%) and other diagnostic categories (<50%) and controls (17.10%). Those diagnosed with a mood disorder also reported most often having a family member with an anxiety disorder (31.84%) followed by personality disorders (27.68%), other diagnostic categories (<25%) and controls (6.42%). Obsessive-compulsive disorders were most frequently reported in those with mood (11.56%), psychotic (9.43%) and personality disorders (8.90%), followed by other diagnostic categories (<7%) and controls (1.50%). Birth complications were more frequently reported by those with mood disorders (24.61%) and psychosis (23.21%) followed by other diagnostic categories (about 21%) and controls (11.11%). For more detailed information, refer to Table 1.

- Insert Table 1 -

Table 2 shows the bi-variate associations of current IQ scores with markers of earlier intellectual problems and other covariates. Results revealed significantly lower IQ scores for

those with pre-existing intellectual problems. Poorest IQ scores were found in those who had not finished their compulsory schooling (full-scale IQ < 90) and those with formerly diagnosed dyslexia (Verbal IQ < 88). No such systematic or non-significant associations were found for IQ distributions across developmental factors (familial psychiatric disorders and birth complications). Particularly, slightly higher scores were found in those with familial disorders.

- Insert Table 2 -

Table 3 shows the unadjusted probabilities of the bi-variate associations displayed in Table 1. Full-scale IQ was negatively related to psychiatric disorders with the exception of mood disorders. In particular psychotic disorders were associated with a 30% decreased probability by any increase of IQ by one standard deviation (=15 IQ points) over average compared to controls. Associations of IQ and other diagnostic categories were found to be slightly weaker (see Table 3). Verbal IQ was unassociated to psychotic and mood disorders while slightly negative associated with other diagnostic categories (ORs: .83 to .89). Low performance IQ was highly associated with an increased risk for psychosis (+36% per decreasing 15 IQ points). Mood disorders were associated exclusively with performance IQ (OR=.88) while this association in other diagnostic categories was similar as to full-scale IQ.

Pre-existent intellectual problems were consistently highly associated with psychiatric disorders compared to controls. In particular, the risk for psychosis was significantly increased by all of these factors. Accordingly, having not finished compulsory school increased the risk for psychosis by a factor of 9.6 (vs. 1.6 to 3.5 for other diagnostic categories), having repeated a class by the factor of 4.4 (vs. 1.3 to 2.2 for other diagnostic

categories), psychological review due to learning difficulties by a factor of 5 (vs. 2.9 to 3.6 for other diagnostic categories), and dyslexia by a factor of 3.7 (vs. 2.3 to 3.1 for other diagnostic categories).

Furthermore, self-reported familial psychiatric disorders highly increased the probability of any clinical diagnosis. The strongest associations were psychotic disorders to familial psychotic disorders (OR=17) and mood disorders to familial depressive disorders (OR=11). Finally, complications at birth increased the risk for any psychiatric disorder by more than twofold. For more details please refer to Table 3.

- Insert Table 3 -

Adjusted models revealed similar results to the unadjusted models (see Table 4). Associations between disorders and IQ slightly increased for psychotic and mood disorders whereas other diagnostic categories slightly decreased in their relationship or remained stable, respectively. Accordingly, full-scale and performance IQ are similarly negative-associated with psychotic disorders (ORs: .66/.64) while an attenuated risk was found for other diagnostic categories in relation to full- and subscale IQ (ORs: .78 to .92). Pre-existent intellectual problems were independently associated with an increased risk for all diagnostic categories. In particular, the risk for psychotic disorders was significantly increased when compulsory schooling was not completed (by factor 3.1), a class was repeated or a psychological assessment due to learning difficulties was required (by factor 2.4). Furthermore, the risk for personality disorders or diagnostic category “other psychiatric disorders” was increased for those who did not complete compulsory schooling (ORs 1.9/1.7) and repeated classe increased the risk for personality disorders by 50%. In addition, psychological treatment for learning difficulties

was significantly associated with an increased risk for all diagnostic categories, especially for psychotic disorders and “other psychiatric disorders” (ORs: 2.4). Dyslexia was not a specific predictor for psychoses rather for mood disorders (OR=1.8) and, to a lesser extent, for neurotic and anxiety disorders and “other psychiatric disorders” (ORs: 1.3).

Diagnostic categories were strongly associated with the corresponding category of familial psychopathology in cases of psychosis (OR=5.8) and depression (OR=5.4). Other diagnoses as well as category crossovers showed much lower associations. Birth complications were associated with a greater than 50% higher probability for all diagnostic categories other than psychotic disorders where no correlation was found.

- Insert Table 4 -

Discussion

The objective of the present study was to examine whether and to what extent cognitive deficits are an integral part of psychotic disorders. Furthermore, we aimed to address the question of whether in such cases early signs of cognitive deficits were already present in childhood and adolescence or whether low IQ might be rather a result of a cognitive decline associated with acute phases of a psychotic illness. Analyses were adjusted for other covariates such as familial liability and birth complications.

In summary, our findings strongly support a link between cognitive deficits and psychotic disorders with further evidence of the existence of pre-morbid intellectual problems in those who were later diagnosed with a psychotic disorder. In detail, IQ scores were found to be negatively associated with a psychotic diagnosis. This association, however, was primarily a

result of poor performance IQ. Thus, although there is a negative link between full-scale IQ and psychotic disorders primarily low performance IQ was strongly related to psychoses whereas this was not the case for verbal IQ.

This finding in which subjects with psychotic illnesses perform more poorly on performance than on verbal intelligence tasks is consistent with earlier research showing that primarily fluid functions are negatively affected in psychotic individuals (Amminger, et al., 2000; Aylward, et al., 1984; Ott, et al., 1998). This gap between deficits, however, is assumed to vary according to the stage of illness. In pre-morbid stages there are only small differences between specific IQ deficits whereas in a first episode and even more in chronic schizophrenia greater deficits in performance IQ than that in verbal IQ were observed (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Khandaker, et al., 2011; Rajji, et al., 2009). This view of a progressing IQ differential could be approximated by our data. Thus, while no differences were found in controls, lower performance IQ than verbal IQ scores were assessed in “pre-psychotic dropouts” up to large differences in current psychotic cases. In another but prospective conscript study, a general cognitive impairment was found to be predictive of later disorders from the schizophrenia spectrum, however, an additional risk was given by deficits in non-verbal reasoning (comparable to our performance IQ subscale) (Reichenberg, et al., 2006). This effect might be explained by neuro-degenerative processes in specific areas of the brain during illness which involve fluid components of intelligence such as executive functions and working memory (Amminger, et al., 2000; Ojeda, et al., 2010; Purcell, et al., 1998). While basic functions are intact those functions which enable the acquisition of new information and skills are impaired (Bedwell, et al., 1999). However, it should be mentioned that not all individuals with psychotic disorders performed poorly on the given IQ tasks. Thus, low mean IQ scores in the psychotic sub-sample might be due to a minority effect, i.e. only a sub-group of those with psychosis have particularly low IQs (Khandaker, et al., 2011). Theoretically, the results further suggest higher intelligence to be

protective against psychosis. An alternative model suggests that higher intelligence may act as a buffer against the effects of separate processes that modify (increase) the risk for psychosis (Khandaker, et al., 2011) and therefore may act as protective factor (Reichenberg, et al., 2006).

Moreover, our results clearly indicate, as hypothesized, that markers for pre-existent cognitive impairments are most prevalent among subjects diagnosed with psychoses. Adjusted models revealed that learning difficulties in particular (repeating class, not completing school, and psychological treatment due to learning difficulties) have already been present in early life in those who were subsequently diagnosed with psychosis (Goulding, et al., 2010; Maydell, et al., 2009). These earlier problems directly increased the probability for subsequent psychosis by two to three times - significantly more than for any other diagnostic category. Although both earlier school problems and low IQ independently contributed to an increased risk for psychosis, their bi-variate associations provide evidence for an early manifestation of any intellectual deficits. Similar effects were also found in other diagnostic categories, they were, however, generally less specific and less severe than in psychotic disorders. This finding supports the link between pre-morbid cognitive deficits and subsequent psychotic illness (Reichenberg, 2005). Cognitive difficulties in early childhood can therefore be assumed to be important precursors of psychotic disorders in adulthood (Jones, et al., 1994; Manzano, et al., 1992). Interestingly, bi-variate associations revealed no systematic relationships between psychotic illness (or other mental disorders) in family and IQ scores. Genetic liability plays a crucial role within the framework of cognition and mental illness (Jundong, et al., 2011). Therefore, children of parents who suffer from schizophrenia are more likely than others to develop cognitive abnormalities during their life (Hans, et al., 2005; Sobin, et al., 2001). Our study, however, was not able to confirm such findings. A possible explanation might be that asking for familial disorders in our study was not explicitly restricted to the nuclear family so possibly considered other family members that are genetically related. Though, our data

supports an intergenerational (or at least within a genetic circle) association of psychopathology specifically a family history of a certain disorder increases the biological/genetic risk for the same disorder – independent of other influences (Stilo & Murray, 2010). Thus, psychotic disorders were most likely among offspring (or relatives) of a psychosis-affected family (Korkeila, et al., 2011). The high congruence between self-reported familial psychopathology and clinical assessments supports the validity of our data since both kinds of information stem from independent sources.

Although positively associated in bi-variate analysis an independent effect of birth complications on psychotic disorders was not confirmed by our data – probably due to the small number of subjects diagnosed with a psychosis. Within the framework of the neuro-developmental hypothesis of schizophrenia (Meehl, 1989; Murray & Lewis, 1987) obstetric factors (beside other adverse environmental influences) are assumed to aberrate a normal brain development and therefore to increase the risk for psychotic disorders (z.b. Moreno, et al., 2009; Stilo & Murray, 2010). Also, a recent study found no direct effects of obstetric complications and developmental delays on the risk of developing schizophrenia whereas a cumulative effect of both factors was found to be significantly associated (Clarke, et al., 2011). It is thought that obstetric factors might create a neural diathesis during brain development, which in turn may increase the risk for psychosis (Goldstein, et al., 2000; Isohanni, et al., 2004; Mrad, et al., 2010). This aspect was, however, not explicitly tested in the current study. Although birth complications were positively related to mental disorders, bi-variate analyses revealed significant negative associations between birth complications and verbal or full-scale IQ deficits. This finding was somewhat unexpected and might be explained by a lack of confounding factors in this bi-variate association.

The present study has certain limitations due to the nature of our data, which need to be taken into account. First and most importantly, the individuals in our sample were all males. Despite

the large numbers in our sample our data is restricted to a sample of young Swiss males therefore the findings cannot be directly extrapolated to other populations. Apart from diagnostic assessments and intelligence data all remaining information obtained for test purposes relied on self-reported data, which may lead to biased effects. It is generally difficult to obtain non-reactive or objective data with such an approach and in the context of military conscription where self-reports may be influenced by motivational factors this difficulty is significantly greater. Specifically it may lead in some cases to over-reporting of problems and in others to under-reporting. One step taken in this study in order to minimize such effects was to allow individuals to leave answers blank. By the way, the authors are aware of the fact, that all “single-item”-markers of pre-existing cognitive problems and other covariates are recalled and therefore subject to a probable measurement error. However, for the sake of simplicity the use of more elaborated methods such as latent variable framework was abandoned.

Furthermore, the IQ test selected for administration to the Swiss conscripts is not a well-established psychometric test, it has, however, been validated and standardized against internationally recognized measures (Huber, 1999). The data benefit from a large population base, which allowed the calculation of standard IQ scores. The division of intelligence into sub-dimensions of verbal and performance tasks revealed interesting trends.

Despite the limitations discussed in the previous section the present study provides strong evidence of a link between impaired intelligence and psychotic disorders, specifically impairments in performance (fluid) intelligence. Our findings suggest that cognitive impairments, assessed in first psychotic episode, may in many cases have their origins in early life. It supports the view of cognitive impairment as an early developmental process, which may increase the vulnerability for psychosis. According to the neuro-developmental hypothesis of psychosis cognitive impairments are not isolated risk factors but rather work in

combination with other factors (Owen, et al., 2011). This may have important implications for the early detection of psychoses as well as for therapeutic approaches. First, it highlights the importance of cognitive assessments in addition to simply assessing clinical symptoms of psychotic experiences. Those who show evidence of large cognitive deficits, especially in fluid (performance) functions, together with other identified risk factors, are likely to have a significantly higher risk of developing psychosis than those without such impairments (Harvey, 2009). Furthermore, it stresses the need for a broader therapeutic focus. Although it is important to aim on a reduction of psychotic symptoms, cognitive problems as well as negative symptoms should be additional therapeutic targets in the treatment of psychoses. Cognitive deficits may be a starting point for a personalized medicine in terms of placement, rehabilitation, medications and cognitive training.

Acknowledgements

We thank Lorna McBroom for proof reading the final version of the manuscript.

References

- Amminger, G. P., Schlogelhofer, M., Lehner, T., Looser Ott, S., Friedrich, M. H., & Aschauer, H. N., 2000. Premorbid performance IQ deficit in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 102(6), 414-422.
- Aoyama, N., Theberge, J., Drost, D. J., Manchanda, R., Northcott, S., Neufeld, R. W., Menon, R. S., Rajakumar, N., Pavlosky, W. F., Densmore, M., Schaefer, B., & Williamson, P. C., 2011. Grey matter and social functioning correlates of glutamatergic metabolite loss in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 198(6), 448-456.
- Aylward, E., Walker, E., & Bettes, B., 1984. Intelligence in schizophrenia: meta-analysis of the research. *Schizophrenia Bulletin*, 10(3), 430-459.
- Bedwell, J. S., Keller, B., Smith, A. K., Hamburger, S., Kumra, S., & Rapoport, J. L., 1999. Why does postpsychotic IQ decline in childhood-onset schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 156(12), 1996-1997.
- Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Taylor, A., Murray, R. M., & Poulton, R., 2002. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Archives of General Psychiatry*, 59(5), 449-456.
- Clarke, M. C., Tanskanen, A., Huttunen, M., Leon, D. A., Murray, R. M., Jones, P. B., & Cannon, M., 2011. Increased risk of schizophrenia from additive interaction between infant motor developmental delay and obstetric complications: evidence from a population-based longitudinal study. *American Journal of Psychiatry*, 168(12), 1295-1302.
- Foppa, N., Roduner, K., & Oberwiler, A., 1997. Die Konstruktvalidität des Test 95. Abteilung Angewandte Psychologie der Universität, Zürich.
- Goldberg, T. E., Ragland, J. D., Torrey, E. F., Gold, J. M., Bigelow, L. B., & Weinberger, D. R., 1990. Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 47(11), 1066-1072.
- Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Buka, S. L., Horton, N. J., Donatelli, J. L., Rieder, R. O., & Tsuang, M. T., 2000. Impact of genetic vulnerability and hypoxia on overall intelligence by age 7 in offspring at high risk for schizophrenia compared with affective psychoses. *Schizophrenia Bulletin*, 26(2), 323-334.
- Goulding, S. M., Chien, V. H., & Compton, M. T., 2010. Prevalence and correlates of school drop-out prior to initial treatment of nonaffective psychosis: further evidence suggesting a need for supported education. *Schizophrenia Research*, 116(2-3), 228-233.
- Gunnell, D., Harrison, G., Rasmussen, F., Fouskakis, D., & Tynelius, P., 2002. Associations between premorbid intellectual performance, early-life exposures and early-onset schizophrenia. Cohort study. *British Journal of Psychiatry*, 181, 298-305.
- Hans, S. L., Auerbach, J. G., Auerbach, A. G., & Marcus, J., 2005. Development from birth to adolescence of children at-risk for schizophrenia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 15(3), 384-394.
- Harvey, P. D., 2009. When does cognitive decline occur in the period prior to the first episode of schizophrenia? *Psychiatry (Edgmont)*, 6(7), 12-14.
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K., 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426-445.
- Huber, R., 1999. Test 95. Von der Planung bis zur Einführung eines Kurzintelligenztests. Bern: Lang.
- Isohanni, M., Isohanni, I., Koponen, H., Koskinen, J., Laine, P., Lauronen, E., Miettunen, J., Maki, P., Riala, K., Rasanen, S., Saari, K., Tienari, P., Veijola, J., & Murray, G., 2004. Developmental precursors of psychosis. *Curr Psychiatry Rep*, 6(3), 168-175.

- Jäger, A. O., 1982. Mehrmodale Klassifikation von Intelligenzleistungen: Experimentell kontrollierte Weiterentwicklung eines deskriptiven Intelligenzstrukturmodells. *Diagnostica*, 28(3), 195-225.
- Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., & Marmot, M., 1994. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*, 344(8934), 1398-1402.
- Jundong, J., Kuja-Halkola, R., Hultman, C., Langstrom, N., D'Onofrio, B. M., & Lichtenstein, P., 2011. Poor school performance in offspring of patients with schizophrenia: what are the mechanisms? *Psychological Medicine*, 1-13.
- Khandaker, G. M., Barnett, J. H., White, I. R., & Jones, P. B., 2011. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophrenia Research*.
- Korkeila, J., Salokangas, R. K., Heinimaa, M., Svirskis, T., Laine, T., Ruhrmann, S., von Reventlow, H., Juckel, G., Linszen, D., Birchwood, M., & Klosterkötter, J., 2011. Physical illnesses, developmental risk factors and psychiatric diagnoses among subjects at risk of psychosis. *Eur Psychiatry*.
- Kremen, W. S., Vinogradov, S., Poole, J. H., Schaefer, C. A., Deicken, R. F., Factor-Litvak, P., & Brown, A. S., 2010. Cognitive decline in schizophrenia from childhood to midlife: a 33-year longitudinal birth cohort study. *Schizophrenia Research*, 118(1-3), 1-5.
- Manzano, J., Zabala, I., Borella, E., Favre, C., Fischer, W., Gex, M., Laufer, D., Seidl, R., & Urban, D., 1992. [Continuity and discontinuity of psychopathology: a study of patients examined as children and as adults. I. Antecedents of adult schizophrenic disorders]. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 143(1), 5-25.
- Matheson, S. L., Shepherd, A. M., Laurens, K. R., & Carr, V. J., 2011. A systematic meta-review grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 133(1-3), 133-142.
- Maydell, R. J., van der Walt, C., Roos, J. L., Scribante, L., & Ladikos, A., 2009. Clinical characteristics and premorbid variables in childhood-onset schizophrenia: a descriptive study of twelve cases from a schizophrenia founder population. *Afr J Psychiatry (Johannesburg)*, 12(2), 144-148.
- McDonald, C., & Murphy, K. C., 2003. The new genetics of schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*, 26(1), 41-63.
- Mechelli, A., Riecher-Rössler, A., Meisenzahl, E. M., Tognin, S., Wood, S. J., Borgwardt, S. J., Koutsouleris, N., Yung, A. R., Stone, J. M., Phillips, L. J., McGorry, P. D., Valli, I., Velakoulis, D., Woolley, J., Pantelis, C., & McGuire, P., 2011. Neuroanatomical abnormalities that predate the onset of psychosis: a multicenter study. *Archives of General Psychiatry*, 68(5), 489-495.
- Moreno, D., Moreno-Iniguez, M., Vigil, D., Castro-Fornieles, J., Ortuno, F., Gonzalez-Pinto, A., Parellada, M., Baeza, I., Otero, S., Graell, M., Aldama, A., & Arango, C., 2009. Obstetric complications as a risk factor for first psychotic episodes in childhood and adolescence. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 18(3), 180-184.
- Mrad, A., Mechri, A., Slama, H., Mokni, S., Letaief, M., & Gha, L., 2010. Correlations between obstetric complications and neurological soft signs in Tunisian patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 64(6), 645-648.
- Mueller, M., Riecher, A., Kammermann, J., Stieglitz, R. D., Stettbacher, A., & Vetter, S., 2009. Prediction of caseness for mental pathology in Swiss conscripts: the Self-Screen Prodrome. *Military Medicine*, 174(12), 1270-1275.
- Murray, R. M., & Lewis, S. W., 1987. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal (Clinical Research Ed)*, 295(6600), 681-682.

- Niemi, L. T., Suvisaari, J. M., Tuulio-Henriksson, A., & Lonnqvist, J. K., 2003. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophrenia Research*, 60(2-3), 239-258.
- Ojeda, N., Sanchez, P., Pena, J., Elizagarate, E., Yoller, A. B., Larumbe, J., Gutierrez, M., Casais, L., & Ezcurra, J., 2010. Verbal fluency in schizophrenia: does cognitive performance reflect the same underlying mechanisms in patients and healthy controls? *Journal of Nervous and Mental Disease*, 198(4), 286-291.
- Ott, S. L., Spinelli, S., Rock, D., Roberts, S., Amminger, G. P., & Erlenmeyer-Kimling, L., 1998. The New York High-Risk Project: social and general intelligence in children at risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 31(1), 1-11.
- Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Thapar, A., & Craddock, N., 2011. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 198(3), 173-175.
- Purcell, D. W., Lewine, R. R., Caudle, J., & Price, L. R., 1998. Sex differences in verbal IQ-performance IQ discrepancies among patients with schizophrenia and normal volunteers. *Journal of Abnormal Psychology*, 107(1), 161-165.
- Quraishi, S., & Frangou, S., 2002. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *Journal of Affective Disorders*, 72(3), 209-226.
- Rabinowitz, J., Reichenberg, A., Weiser, M., Mark, M., Kaplan, Z., & Davidson, M., 2000. Cognitive and behavioural functioning in men with schizophrenia both before and shortly after first admission to hospital. Cross-sectional analysis. *British Journal of Psychiatry*, 177, 26-32.
- Rajji, T. K., Ismail, Z., & Mulsant, B. H., 2009. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 195(4), 286-293.
- Reichenberg, A., 2005. Cognitive impairment as a risk factor for psychosis. *Dialogues Clin Neurosci*, 7(1), 31-38.
- Reichenberg, A., Rabinowitz, J., Weiser, M., Mark, M., Kaplan, Z., & Davidson, M., 2000. Premorbid functioning in a national population of male twins discordant for psychoses. *American Journal of Psychiatry*, 157(9), 1514-1516.
- Reichenberg, A., Weiser, M., Caspi, A., Knobler, H. Y., Lubin, G., Harvey, P. D., Rabinowitz, J., & Davidson, M., 2006. Premorbid intellectual functioning and risk of schizophrenia and spectrum disorders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(2), 193-207.
- Ross, R. G., Wagner, B., Heinlein, S., & Zerbe, G. O., 2008. The stability of inhibitory and working memory deficits in children and adolescents who are children of parents with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(1), 47-51.
- Rund, B. R., 1998. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 24(3), 425-435.
- Silverstein, M. L., Mavroleftos, G., & Close, D., 2002. Premorbid adjustment and neuropsychological performance in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 28(1), 157-165.
- Sobin, C., Blundell, M. L., Conry, A., Weiller, F., Gavigan, C., Haiman, C., & Karayiorgou, M., 2001. Early, non-psychotic deviant behavior in schizophrenia: a possible endophenotypic marker for genetic studies. *Psychiatry Research*, 101(2), 101-113.
- StataCorp, 2007. *Stata Statistical Software (Version Release 10)*. College Station, TX: StataCorp.
- Stilo, S. A., & Murray, R. M., 2010. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues Clin Neurosci*, 12(3), 305-315.
- van Winkel, R., Myin-Germeyns, I., Delespaul, P., Peuskens, J., De Hert, M., & van Os, J., 2006. Premorbid IQ as a predictor for the course of IQ in first onset patients with schizophrenia: a 10-year follow-up study. *Schizophrenia Research*, 88(1-3), 47-54.

- Weinberger, D. R., 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44(7), 660-669.
- WHO, 2004. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems*. Geneva: World Health Organization.

Tables

Tab 1.

Distributions of current IQ, markers of pre-morbid intellectual dysfunction and developmental factors across categories of psychiatric disorders

| | Total sample (N=50,621; 100.00%)# | Study sample (N=49,545; 97.87%) | | | | | | | Study dropouts due to a possible prodrome (N=1,076; 2.13%) | | |
|--|--|---|---|-------------------------------------|---|--|--|---------|--|---|---------|
| | | Healthy controls (N=41,101; 82.96%) | Psychotic disorders (N=61; 0.12%) | Mood disorders (N=747; 1.51%) | Neurotic and anxiety disorders (N=2,916; 5.89%) | Personality disorders (N=823; 1.66%) | Other psychiatric disorders (N=3,897; 7.87%) | p-value | Psychotic disorders (N=14; 0.03%) | Any other psychiatric disorder (N=1,062; 2.52%) | p-value |
| Current cognitive ability | Full scale IQ - M (SD) | 100.00 (15.00) | 95.27† (19.30) | 99.54 (16.06) | 97.48*** (16.55) | 96.37*** (16.24) | 96.54*** (15.64) | < .001 | 95.28 (14.34) | 98.36*** (14.94) | < .001 |
| | Verbal IQ - M (SD) | 100.00 (15.00) | 98.00 (17.79) | 100.62 (16.24) | 98.58*** (16.70) | 97.56*** (16.65) | 97.83*** (15.54) | < .001 | 96.04 (14.77) | 98.87** (15.13) | .003 |
| | Performance IQ - M (SD) | 100.00 (15.00) | 94.12** (18.44) | 98.72** (15.14) | 97.28*** (15.68) | 96.53*** (14.92) | 96.47*** (15.32) | < .001 | 95.79 (17.92) | 98.46*** (14.98) | < .001 |
| Markers of premorbid intellectual deficits | Not finished compulsory school (column %) | 1.79 | 12.50 | 3.70 | 2.20 | 4.85 | 3.99 | < .001 | 7.14 | 2.47 | .004 |
| | Repeated class (column %) | 23.50 | 55.17 | 34.41 | 26.81 | 38.50 | 31.00 | < .001 | 50.00 | 22.78 | .035 |
| | Under psychological review due to learning difficulties (column %) | 10.13 | 29.82 | 22.95 | 19.51 | 23.04 | 23.43 | < .001 | 21.43 | 7.22 | n.s. |
| | Dyslexia (column %) | 5.59 | 15.25 | 12.93 | 9.80 | 10.77 | 10.67 | < .001 | 0.00 | 4.90 | n.s. |
| Developmental factors | Schizophrenia or psychotic disorders in family (column %) | 4.11 | 32.73 | 17.86 | 10.55 | 11.40 | 9.73 | < .001 | 0.00 | 3.14 | n.s. |
| | Depression in family (column %) | 21.55 | 51.79 | 69.34 | 46.91 | 52.15 | 36.95 | < .001 | 21.43 | 17.80 | n.s. |
| | Anxiety disorders in family (column %) | | 16.67 | 31.84 | 24.41 | 27.68 | 14.98 | < .001 | 7.14 | 6.60 | n.s. |
| | Obsessive-compulsive disorders in family (column %) | 2.34 | 9.43 | 11.56 | 6.83 | 8.90 | 5.14 | < .001 | 7.14 | 1.91 | n.s. |
| | Other disorders in family (column %) | 36.33 | 68.97 | 71.62 | 60.92 | 64.05 | 59.31 | < .001 | 21.43 | 34.15 | n.s. |
| | Birth complications (column %) | 12.77 | 23.21 | 24.61 | 21.25 | 21.65 | 20.77 | < .001 | 0.00 | 10.55 | n.s. |

Note: IQ=intelligence quotient;
p-values for mean difference tests in IQ scores according to ANOVA, Bonferroni post-hoc comparisons "against healthy controls" indicated by †p<.10 *p<.05 **p<.01 ***p<.001 ;
p-values for premorbid markers and other covariates according to Chi-Square statistics;
Total sample after exclusion of organic mental disorders, mental retardations and cases with missing IQ-data

Tab 2.

Bi-variate associations between markers of pre-morbid intellectual dysfunction and developmental factors with IQ

| | | Full scale IQ | | p-value | Verbal IQ | | p-value | Performance IQ | | p-value |
|-----------------------|---|---------------|-----|---------|----------------|----------------|---------|----------------|----------------|---------|
| | | No | Yes | | 100.31 (14.80) | 89.50 (17.69) | | 100.28 (14.79) | 90.32 (18.33) | |
| School problems | Not finished compulsory school | Yes | | < .001 | 101.29 (14.69) | 96.23 (15.14) | < .001 | 101.16 (14.67) | 96.63 (15.29) | < .001 |
| | | No | | | 100.62 (14.77) | 95.53 (15.70) | | 100.49 (14.78) | 96.57 (15.85) | |
| | Repeated class | Yes | | < .001 | 100.76 (14.65) | 89.09 (15.62) | < .001 | 100.83 (14.61) | 87.77 (15.15) | < .001 |
| | | No | | | 100.10 (14.85) | 100.93 (16.19) | | 100.03 (14.84) | 101.98 (15.98) | |
| | Under psychological review due to learning difficulties | Yes | | < .001 | 101.83 (15.18) | 100.04 (14.79) | < .001 | 102.71 (15.03) | 99.32 (14.77) | < .001 |
| | | No | | | 100.68 (15.94) | 100.09 (14.86) | | 100.16 (14.88) | 99.98 (14.86) | |
| | Dyslexia | Yes | | n.s. | 100.07 (14.91) | 100.08 (15.06) | n.s. | 100.21 (14.92) | 99.82 (15.08) | n.s. |
| | | No | | | 99.99 (14.89) | 100.83 (15.11) | | 100.13 (14.93) | 99.86 (15.12) | |
| | Schizophrenia or psychotic disorders in family | Yes | | < .001 | 100.04 (14.79) | 100.68 (15.94) | < .001 | 100.16 (14.88) | 99.41 (15.61) | < .001 |
| | | No | | | 100.09 (14.86) | 100.13 (16.50) | | 100.10 (14.92) | 99.44 (16.22) | |
| Developmental factors | Anxiety disorders in family | Yes | | n.s. | 100.07 (14.91) | 100.08 (15.06) | n.s. | 100.21 (14.92) | 99.82 (15.08) | n.s. |
| | | No | | | 99.99 (14.89) | 100.83 (15.11) | | 100.13 (14.93) | 99.86 (15.12) | |
| | Obsessive-compulsive disorders in family | Yes | | < .001 | 100.04 (14.79) | 100.68 (15.94) | < .001 | 100.16 (14.88) | 99.41 (15.61) | < .001 |
| | | No | | | 100.09 (14.86) | 100.13 (16.50) | | 100.10 (14.92) | 99.44 (16.22) | |
| | Other disorders in family | Yes | | n.s. | 100.07 (14.91) | 100.08 (15.06) | n.s. | 100.21 (14.92) | 99.82 (15.08) | n.s. |
| | | No | | | 99.99 (14.89) | 100.83 (15.11) | | 100.13 (14.93) | 99.86 (15.12) | |
| | Birth complications | Yes | | < .001 | 100.04 (14.79) | 100.68 (15.94) | < .001 | 100.16 (14.88) | 99.41 (15.61) | < .001 |
| | | No | | | 100.09 (14.86) | 100.13 (16.50) | | 100.10 (14.92) | 99.44 (16.22) | |
| | Depression in family | Yes | | n.s. | 100.07 (14.91) | 100.08 (15.06) | n.s. | 100.21 (14.92) | 99.82 (15.08) | n.s. |
| | | No | | | 99.99 (14.89) | 100.83 (15.11) | | 100.13 (14.93) | 99.86 (15.12) | |

Note: p-values according to Chi-Square statistics; IQ=intelligence quotient

Tab 3.

Crude odds ratios for bi-variate associations of intelligence test data, markers of pre-morbid intellectual dysfunction and developmental factors with diagnostic categories

| | Psychotic disorders OR (CI95%) | Mood disorders OR (CI95%) | Neurotic and anxiety disorders OR (CI95%) | Personality disorders OR (CI95%) | Other psychiatric disorders OR (CI95%) |
|--|-----------------------------------|------------------------------|---|-------------------------------------|--|
| Full scale IQ (z-standardized) | .70 (.55-.90) | n.s. | .81 (.78-.84) | .75 (.70-.81) | .76 (.74-.79) |
| Verbal IQ (z-standardized) | n.s. | n.s. | .89 (.86-.92) | .83 (.78-.89) | .85 (.82-.87) |
| Performance IQ (z-standardized) | .64 (.50-.83) | .88 (.82-.94) | .80 (.77-.83) | .76 (.71-.81) | .75 (.73-.78) |
| Not finished compulsory school | 9.87 (4.45-21.88) | 2.65 (1.79-3.93) | 1.56 (1.20-2.02) | 3.52 (2.53-4.91) | 2.87 (2.40-3.44) |
| Repeated class | 4.36 (2.60-7.31) | 1.86 (1.59-2.16) | 1.30 (1.19-1.41) | 2.22 (1.92-2.56) | 1.59 (1.48-1.71) |
| Under psychological review due to learning difficulties | 5.03 (2.85-8.88) | 3.53 (2.96-4.20) | 2.87 (2.60-3.17) | 3.54 (3.00-4.19) | 3.62 (3.33-3.94) |
| Dyslexia | 3.74 (1.84-7.62) | 3.09 (2.47-3.85) | 2.26 (1.98-2.58) | 2.51 (2.00-3.15) | 2.48 (2.22-2.78) |
| Schizophrenia or psychotic disorders in family | 17.02 (9.66-30.00) | 7.61 (6.20-9.34) | 4.13 (3.60-4.73) | 4.50 (3.58-5.67) | 3.77 (3.33-4.27) |
| Depression in family | 5.21 (3.09-8.81) | 10.98 (9.33-12.92) | 4.29 (3.96-4.65) | 5.29 (4.58-6.11) | 2.85 (2.65-3.06) |
| Anxiety disorders in family | 2.92 (1.42-5.97) | 6.81 (5.77-8.03) | 4.71 (4.28-5.18) | 5.58 (4.74-6.57) | 2.57 (2.33-2.83) |
| Obsessive-compulsive disorders in family | 6.86 (2.72-17.29) | 8.60 (6.70-11.04) | 4.83 (4.08-5.72) | 6.43 (4.96-8.34) | 3.56 (3.02-4.21) |
| Other disorders in family | 4.89 (2.80-8.53) | 5.55 (4.72-6.52) | 3.43 (3.17-3.70) | 3.92 (3.39-4.53) | 3.21 (3.00-3.43) |
| Birth complications | 2.42 (1.30-4.50) | 2.61 (2.20-3.11) | 2.16 (1.96-2.38) | 2.21 (1.86-2.62) | 2.10 (1.93-2.28) |

Note: IQ=intelligence quotient; OR=odds ratio; CI95%= 95% confidence interval

Tab. 4.

Adjusted multi-nomial logistic regression models: Full- and subscale IQ, markers of pre-morbid intellectual dysfunction and developmental factors as predictors of diagnostic categories

| | | Psychotic disorders OR (CI95%) | Mood disorders OR (CI95%) | Neurotic and anxiety disorders OR (CI95%) | Personality disorders OR (CI95%) | Other psychiatric disorders OR (CI95%) |
|-----------------------|---|---|---|---|---|--|
| | | | | | | |
| | Full scale IQ (z-standardized) | .66 (.50-.89) | .88 (.81-.96) | .79 (.76-.83) | .78 (.72-.85) | .78 (.75-.81) |
| | Verbal IQ (z-standardized) | n.s. | n.s. | .89 (.85-.93) | .91 (.84-.99) | .92 (.88-.95) |
| | Performance IQ (z-standardized) | .64 (.47-.88) | .88 (.81-.97) | .85 (.81-.89) | .82 (.76-.89) | .81 (.78-.84) |
| | Not finished compulsory school | 3.05 (1.13-8.26) 3.10 (1.14-8.37) | n.s. n.s. | n.s. n.s. | 1.89 (1.29-2.79) 1.91 (1.29-2.81) | 1.67 (1.35-2.06) 1.68 (1.36-2.07) |
| | Repeated class | 2.37 (1.31-4.30) 2.39 (1.32-4.34) | n.s. n.s. | n.s. n.s. | 1.47 (1.25-1.74) 1.48 (1.25-1.75) | n.s. n.s. |
| School problems | Under psychological review due to learning difficulties | 2.36 (1.21-4.59) 2.34 (1.20-4.55) | 1.81 (1.47-2.24) 1.80 (1.46-2.23) | 1.81 (1.61-2.04) 1.81 (1.61-2.04) | 1.81 (1.48-2.21) 1.80 (1.47-2.21) | 2.37 (2.16-2.61) 2.36 (2.15-2.60) |
| | Dyslexia | n.s. n.s. | 1.74 (1.33-2.28) 1.78 (1.36-2.34) | 1.33 (1.13-1.55) 1.34 (1.14-1.56) | n.s. n.s. | 1.24 (1.09-1.42) 1.27 (1.11-1.46) |
| | Schizophrenia or psychotic disorders in family | 5.76 (2.71-12.23) 5.75 (2.71-12.21) | 1.69 (1.33-2.16) 1.69 (1.32-2.16) | 1.37 (1.16-1.61) 1.36 (1.16-1.60) | n.s. n.s. | 1.57 (1.36-1.82) 1.57 (1.36-1.82) |
| | Depression in family | 2.02 (1.02-3.99) n.s. | 5.44 (4.48-6.62) 5.40 (4.44-6.57) | 2.26 (2.05-2.50) 2.26 (2.05-2.49) | 2.58 (2.16-3.08) 2.56 (2.14-3.06) | 1.66 (1.52-1.82) 1.65 (1.51-1.80) |
| Developmental factors | Anxiety disorders in family | n.s. n.s. | 1.77 (1.44-2.17) 1.76 (1.44-2.16) | 2.08 (1.85-2.34) 2.08 (1.85-2.34) | 2.07 (1.69-2.53) 2.06 (1.68-2.53) | 1.24 (1.10-1.40) 1.23 (1.09-1.39) |
| | Obsessive-compulsive disorders in family | n.s. n.s. | 1.88 (1.39-2.52) 1.88 (1.40-2.53) | 1.55 (1.27-1.90) 1.55 (1.27-1.90) | 1.80 (1.32-2.46) 1.80 (1.32-2.46) | 1.42 (1.16-1.73) 1.42 (1.16-1.73) |
| | Other disorders in family | 2.08 (1.07-4.03) 2.09 (1.08-4.05) | 2.21 (1.82-2.68) 2.21 (1.82-2.68) | 2.11 (1.92-2.31) 2.11 (1.92-2.32) | 2.41 (2.02-2.87) 2.41 (2.02-2.88) | 2.29 (2.12-2.48) 2.29 (2.12-2.48) |
| | Birth complications | n.s. n.s. | 1.54 (1.27-1.88) 1.54 (1.27-1.88) | 1.52 (1.36-1.69) 1.52 (1.36-1.69) | 1.53 (1.27-1.86) 1.53 (1.26-1.85) | 1.56 (1.42-1.72) 1.56 (1.42-1.71) |

Note: IQ=intelligence quotient; OR=odds ratio; CI95%= 95% confidence interval; full-scale IQ (printed in bold) and sub-scale IQ were analyzed in separate models

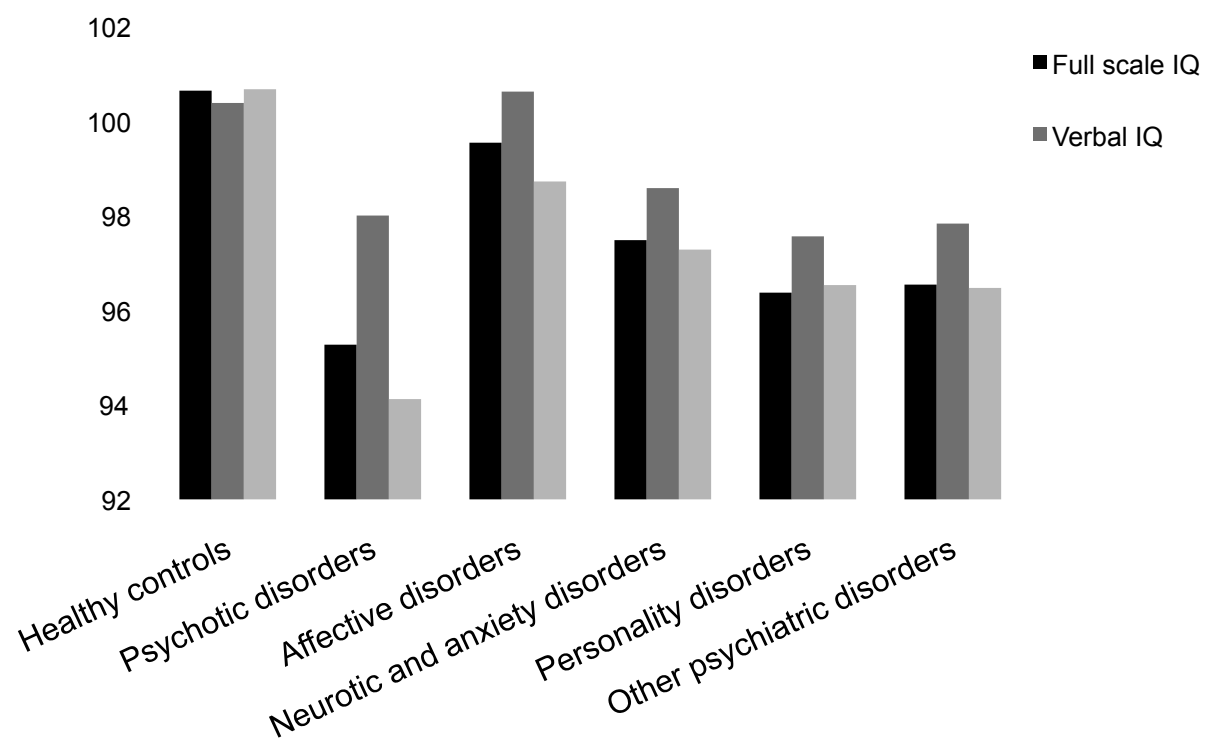
Figures

Fig. 1.

Distributions of raw IQ scores across diagnostic categories

CURRICULUM VITAE

Mario Müller

| | |
|--------------------|--|
| 2012 | Promotion, Philosophische Fakultät, Universität Zürich |
| seit 2010 | Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Zentrum für Stationäre Psychiatrische Rehabilitation Rheinau, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich |
| seit 2009 | Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Institut für Allgemeine und Soziale Psychiatrie, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich |
| 2008 - 2010 | Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Psychologisches Institut, Abteilung Psychopathologie und Klinische Intervention, Universität Zürich |
| seit 2007 | Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Fachzentrum für Katastrophen- und Wehrpsychiatrie, Universität Zürich |
| 2006 - 2007 | Therapiebegleitung, Psychiatriezentrum Hard, Embrach, Schweiz |
| 2002 - 2005 | Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité Berlin, Humboldt-Universität Berlin |
| 2002 - 2003 | Projektpraktikum, Psychologisches Institut, Arbeitsbereich Gesundheitspsychologie, Freie Universität Berlin |
| 1999 - 2005 | Studium der Psychologie und Psychopathologie, Freie Universität Berlin |